



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 658 863**

⑮ Int. Cl.:
A61K 39/39
(2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2010 PCT/US2010/038216**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **16.12.2010 WO10144734**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2010 E 10727594 (3)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2440245**

④ Título: **Vacunas que contienen benzonaftiridina**

⑩ Prioridad:

10.06.2009 US 185954 P

⑤ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.03.2018

⑦ Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA (100.0%)
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, BE**

⑧ Inventor/es:

**O'HAGAN, DEREK, T.;
SINGH, MANMOHAN;
JAIN, SIDDHARTHA y
KOMMAREDDY, SUSHMA**

⑨ Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 658 863 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

Vacunas que contienen benazonaftiridina

SOLICITUD RELACIONADA

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos 61/185.954, presentada el 10 de junio de 2009.

Campo de la invención

La presente invención se refiere, entre otras cosas, a composiciones inmunogénicas y a agentes que potencian la respuesta inmunitaria frente a uno o más antígenos seleccionados.

Antecedentes de la invención

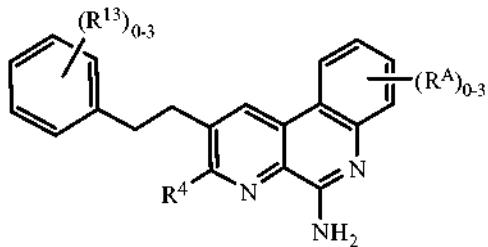
10 La aparición de vacunas de subunidades creadas mediante tecnología de ADN recombinante ha intensificado la necesidad de composiciones que contiene adyuvantes seguras y eficaces. Aunque las vacunas de subunidades ofrecen ventajas significativas frente a las vacunas vivas e inactivadas en cuanto a su seguridad y coste de producción, normalmente presentan polipéptidos aislados o mezclas de polipéptidos aislados al sistema inmunitario, lo que tiene una inmunogenicidad limitada en comparación con, por ejemplo, virus enteros, bacterias y otros 15 microorganismos. Como resultado, estas vacunas se benefician normalmente de adyuvantes con capacidades inmunoestimuladoras, que ayudan a estas a alcanzar su potencial completo para tratar enfermedades.

20 Por otra parte, las vacunas vivas tradicionales no necesitan adyuvantes. Además, las vacunas inactivadas son generalmente más inmunogénicas que las vacunas de subunidades y normalmente no necesitan adyuvantes. Sin embargo, estas vacunas, al igual que las vacunas de subunidades, también pueden beneficiarse de adyuvantes con 25 capacidades inmunoestimuladoras. El documento WO 2007/109813 desvela compuestos de imidazoquinolalina y composiciones inmunogénicas del mismo.

Sumario de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas y proporciona composiciones inmunogénicas que 25 comprenden (a) un primer antígeno, (b) partículas poliméricas que comprenden un polímero que es al menos parcialmente biodegradable y (c) un compuesto de benazonaftiridina.

En determinadas realizaciones de las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento, el compuesto de benazonaftiridina es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



30

Fórmula (VI)

en la que:

R⁴ se selecciona entre H, halógeno, -C(O)OR⁷, -C(O)R⁷, -C(O)N(R¹¹R¹²), -N(R¹¹R¹²), -N(R⁹)₂, -NHN(R⁹)₂, -SR⁷, -(CH₂)_nOR⁷, -(CH₂)_nR⁷, -LR⁸, -LR¹⁰, -OLR⁸, -OLR¹⁰, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈ de R⁴ 35 se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -NO₂, -R⁷, -OR⁸, -C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -N(R⁹)₂, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -C(O)N(R⁹)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁹)₂, y -NR⁹S(O)₂R⁸, 40 cada L se selecciona independientemente entre un enlace, -(O(CH₂)_m)-, alquilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆ y alquinileno C₂-C₆, en los que cada uno de alquilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆ y alquinileno C₂-C₆ de L se sustituye de manera opcional con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -R⁸, -OR⁸, -N(R⁹)₂, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, y -OP(O)(OR¹⁰)₂; 45 R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y heterocicloalquilo C₃-C₈, en los que cada

uno de los grupos alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y heterocicloalquilo C₃-C₈ de R⁷ se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 grupos R¹³;

5 cada R⁸ se selecciona independientemente entre H, -CH(R¹⁰)₂, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₂-C₈, hidroxialquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₂-C₈, hidroxialquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆ de R⁸ se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CN, R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)N(R⁹)₂, -C(O)OR¹¹, -NR⁹C(O)R¹¹, -NR⁹R¹⁰, -NR¹¹R¹², -N(R⁹)₂, -OR⁹, -OR¹⁰, -C(O)NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹OH, -S(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -P(O)(OR¹¹)₂, y -OP(O)(OR¹¹)₂;

10 cada R⁹ se selecciona independientemente entre H, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆, o cada R⁹ es independientemente un alquilo C₁-C₆ que junto con N se unen para formar un heterocicloalquilo C₃-C₈, en el que el anillo heterocicloalquilo C₃-C₈ contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S y en el que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₃-C₈ de R⁹ se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CN, R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹OH, -S(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)R¹¹, -P(O)(OR¹¹)₂, y -OP(O)(OR¹¹)₂; cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre arilo, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈ y heteroarilo, en los que los grupos arilo, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈ y heteroarilo se sustituyen de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R⁸, -OR⁸, -LR⁹, -LOR⁹, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹CO₂R⁸, -CO₂R⁸, -C(O)R⁸ y -C(O)N(R⁹)₂; R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈ de R¹¹ y R¹² se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, R⁸, -OR⁸, -C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -N(R⁹)₂, -NR⁸C(O)R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -C(O)N(R⁹)₂, heterocicloalquilo C₃-C₈, -S(O)R⁸, -S(O)N(R⁹)₂, -NR⁹S(O)R⁸, haloalquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆; o R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ y tomados junto con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S;

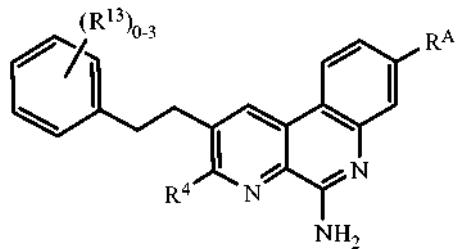
15 cada R¹³ se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, -LR⁹, -LOR⁹, -OLR⁹, -LR¹⁰, -LOR¹⁰, -OLR¹⁰, -LR⁸, -LOR⁸, -OLR⁸, -LSR⁸, -LSR¹⁰, -LC(O)R⁸, -OLC(O)R⁸, -LC(O)OR⁸, -LC(O)R¹⁰, -LOC(O)OR⁸, -LC(O)NR⁹R¹¹, -LC(O)NR⁹R⁸, -LN(R⁹)₂, -LNR⁹R⁸, -LNR⁹R¹⁰, -LC(O)N(R⁹)₂, -LS(O)R⁸, -LS(O)R⁸, -LC(O)NR⁸OH, -LNR⁹C(O)R⁸, -LNR⁹C(O)OR⁸, -LS(O)N(R⁹)₂, -OLS(O)N(R⁹)₂, -LNR⁹S(O)R⁸, -LC(O)NR⁹LN(R⁹)₂, -LP(O)(OR⁸)₂, -LOP(O)(OR¹⁰)₂ y -OLP(O)(OR¹²)₂;

20 cada R^A se selecciona independientemente entre -R⁸, -R⁷, -OR⁷, -OR⁸, -R¹⁰, -OR¹⁰, -SR⁸, -NO₂, -CN, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹C(S)R⁸, -NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹C(S)N(R⁹)₂, -NR⁹CO₂R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹NR⁹CO₂R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -C(O)CH₂C(O)R⁸, -CO₂R⁸, -(CH₂)_nCO₂R⁸, -C(O)R⁸, -C(S)R⁸, -C(O)N(R⁹)₂, -C(S)N(R⁹)₂, -OC(O)N(R⁹)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)N(OR⁸)₂, -C(NOR⁸)₂, -S(O)R⁸, -S(O)OR⁸, -SO₂N(R⁹)₂, -S(O)R⁸, -NR⁹SO₂N(R⁹)₂, -NR⁹SO₂R⁸, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -N(OR⁸)R⁸, -CH=CHCO₂R⁸, -C(=NH)-N(R⁹)₂ y -(CH₂)_nNHC(O)R⁸; o dos sustituyentes R^A adyacentes en el anillo A forman un anillo de 5-6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos como miembros del anillo;

25 n es independientemente en cada caso 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

30 45 cada m se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6 y t es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

En otras realizaciones de las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento, el compuesto de benzonafiridina es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (VII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



50

Fórmula (VII)

en la que:

R⁴ se selecciona entre H, halógeno, -C(O)OR⁷, -C(O)R⁷, -C(O)N(R¹¹R¹²), -N(R¹¹R¹²), -NHN(R⁹)₂, -SR⁷, -(CH₂)_nOR⁷, -(CH₂)_nR⁷, -LR¹⁰, -OLR⁸, -OLR¹⁰, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno

C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈ de R⁴ se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -NO₂, -R⁷, -OR⁸, -C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -N(R⁹)₂, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -C(O)N(R⁹)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁹)₂ y -NR⁶S(O)R⁸; cada L se selecciona independientemente entre un enlace, -(O(CH₂)_m)_l, alquilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆ y alquinileno C₂-C₆, en los que cada uno de alquilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆ y alquinileno C₂-C₆ de L se sustituye de manera opcional con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -R⁸, -OR⁸, -N(R⁹)₂, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, y -OP(O)(OR¹⁰)₂; R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y heterocicloalquilo C₃-C₈, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y heterocicloalquilo C₃-C₈ de R⁷ se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 grupos R¹³, cada R⁸ se selecciona independientemente entre H, -CH(R¹⁰)₂, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₂-C₈, hidroxialquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₂-C₈, hidroxialquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆ de R⁸ se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CN, R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)N(R⁹)₂, -C(O)OR¹¹, -NR⁹C(O)R¹¹, -NR⁹R¹⁰, -NR¹¹R¹², -N(R⁹)₂, -OR⁹, -OR¹⁰, -C(O)NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹OH, -S(O)₂R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)R¹¹, -P(O)(OR¹¹)₂, y -OP(O)(OR¹¹)₂; cada R⁹ se selecciona independientemente entre H, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆, o cada R⁹ es independientemente un alquilo C₁-C₆ que junto con N se unen para formar un heterocicloalquilo C₃-C₈, en el que el anillo heterocicloalquilo C₃-C₈ contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S y en el que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₃-C₈ de R⁹ se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CN, R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹OH, -S(O)₂R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)R¹¹, -P(O)(OR¹¹)₂, y -OP(O)(OR¹¹)₂; cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre arilo, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈ y heteroarilo, en los que los grupos arilo, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈ y heteroarilo se sustituyen de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R⁸, -OR⁸, -LR⁹, -LOR⁹, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹CO₂R⁸, -CO₂R⁸, -C(O)R⁸ y -C(O)N(R⁹)₂; R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈ de R¹¹ y R¹² se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, R⁸, -OR⁸, -C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -N(R⁹)₂, -NR⁸C(O)R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -C(O)N(R⁹)₂, heterocicloalquilo C₃-C₈, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁹)₂, -NR⁸S(O)₂R⁸, haloalquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆; o R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ y tomados junto con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S; cada R¹³ se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, -LR⁹, -LOR⁹, -OLR⁹, -LR¹⁰, -LOR¹⁰, -OLR¹⁰, -LR⁸, -LOR⁸, -OLR⁸, -LSR¹⁰, -LC(O)R⁸, -OLC(O)R⁸, -LC(O)OR⁸, -LC(O)R¹⁰, -LOC(O)OR⁸, -LC(O)NR⁹R¹¹, -LC(O)NR⁹R⁸, -LN(R⁹)₂, -LNR⁹R⁸, -LNR⁹R¹⁰, -LC(O)N(R⁹)₂, -LS(O)₂R⁸, -LS(O)R⁸, -LC(O)NR⁸OH, -LNR⁹C(O)R⁸, -LNR⁹C(O)OR⁸, -LS(O)₂N(R⁹)₂, -OLS(O)₂N(R⁹)₂, -LNR⁹S(O)₂R⁸, -LC(O)NR⁹LN(R⁹)₂, -LP(O)(OR⁸)₂, -LOP(O)(OR¹⁰)₂, -LP(O)(OR¹⁰)₂ y -OLP(O)(OR¹⁰)₂; cada R^A se selecciona independientemente entre -R⁸, -R⁷, -OR⁷, -OR⁸, -R¹⁰, -OR¹⁰, -SR⁸, -NO₂, -CN, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹C(S)R⁸, -NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹C(S)N(R⁹)₂, -NR⁹CO₂R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹NR⁹CO₂R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -C(O)CH₂C(O)R⁸, -CO₂R⁸, -(CH₂)_nCO₂R⁸, -C(O)R⁸, -C(S)R⁸, -C(O)N(R⁹)₂, -C(S)N(R⁹)₂, -OC(O)N(R⁹)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)N(R⁹)₂, -C(O)OR⁸, -C(NOR⁸)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₃R⁸, -SO₂N(R⁹)₂, -S(O)R⁸, -NR⁹SO₂N(R⁹)₂, -NR⁹SO₂R⁸, -P(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -N(O)R⁸, -CH=CHCO₂R⁸, -C(=NH)-N(R⁹)₂ y -(CH₂)_nNHC(O)R⁸, n es independientemente en cada caso 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; cada m se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6 y t es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

En determinadas realizaciones de los compuestos de benzonaftiridina de las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento, cada R¹³ se selecciona entre -LR⁹, -LOR⁹, -OLR⁹, -LR¹⁰, -LOR¹⁰, -OLR¹⁰, -LR⁸, -LOR⁸, -OLR⁸, -LSR¹⁰, -LC(O)R⁸, -OLC(O)R⁸, -LC(O)OR⁸, -LC(O)R¹⁰, -LOC(O)OR⁸, -LC(O)NR⁹R¹¹, -LC(O)NR⁹R⁸, -LN(R⁹)₂, -LNR⁹R⁸, -LNR⁹R¹⁰, -LC(O)N(R⁹)₂, -LS(O)₂R⁸, -LS(O)R⁸, -LC(O)NR⁸OH, -LNR⁹C(O)R⁸, -LNR⁹C(O)OR⁸, -LS(O)₂N(R⁹)₂, -OLS(O)₂N(R⁹)₂, -LNR⁹S(O)₂R⁸, -LC(O)NR⁹LN(R⁹)₂, -LP(O)(OR⁸)₂, -LOP(O)(OR¹⁰)₂, -LP(O)(OR¹⁰)₂ y -OLP(O)(OR¹⁰)₂, y cada R^A se selecciona independientemente entre -R⁷, -OR⁷, -R⁸, -OR⁸, -R¹⁰, -OR¹⁰, -SR⁸, -N(R⁹)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₃R⁸, -SO₂N(R⁹)₂, -S(O)R⁸, -NR⁹SO₂N(R⁹)₂, -CH=CHCO₂R⁸, (CH₂)_nCO₂R⁸,

-NR⁹SO₂R⁸, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂ y -OP(O)(OR¹⁰)₂.

En determinadas realizaciones de los compuestos de benazonaftiridina de las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento, cada L se selecciona independientemente entre un -(O(CH₂)_m)_r y un alquilo C₁-C₆, en los que el alquilo C₁-C₆ de L se sustituye de manera opcional con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -R⁸, -OR⁸, -N(R⁹)₂, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂ y -OP(O)(OR¹⁰)₂.

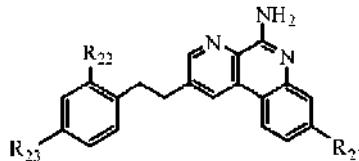
En determinadas realizaciones de los compuestos de benazonaftiridina de las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento, R^A es H o alquilo C₁-C₆.

En determinadas realizaciones de los compuestos de benazonaftiridina de las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento, R^A es H, -CH₃ o -CH₂CH₃; y cada R¹³ se selecciona independientemente entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -OCH₃, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, F, Cl, Br, -CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -((O(CH₂)₂)₂OH, -O(CH₂)₂₋₄-OH, -O(CH₂)₂₋₄-(PO₃H₂), -O(CH₂)₂₋₄-COOH, -O(CH₂)₂₋₄-CH(CH₃)₂ y alquilo C₂-C₆ sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados entre -OH, -CH₃, -COOH, -COOCH₃, ciclopropilo, -O(CH₂)₂₋₄-COOH, -O(CH₂)₂₋₄(PO₃H₂) y -COOCH₂CH₃.

En determinadas realizaciones de los compuestos de benazonaftiridina de las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento, cada R⁸ se selecciona independientemente entre H, -CH(R¹⁰)₂, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₂-C₈, hidroxialquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₂-C₈, hidroxialquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆ de R⁸ se sustituye de manera opcional con de 1 a 3

sustituyentes seleccionados independientemente entre -CN, R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)N(R⁹)₂, -C(O)OR¹¹, -NR⁹C(O)R¹¹, -NR⁹R¹⁰, -NR¹¹R¹², -N(R⁹)₂, -OR⁹, -OR¹⁰, -C(O)NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹OH, -S(O)₂R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)₂R¹¹,

En las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento, el compuesto de benazonaftiridina es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (VIII), o una sal farmacéuticamente aceptable el mismo:



Fórmula (VIII)

en la que:

R²¹ es H, alquilo C₁-C₆, -C(R²⁵)₂OH, -L²¹R²⁵, -L²¹R²⁶, -L²²R²⁵, -L²²R²⁶, -OL²²R²⁵ u -OL²²R²⁶,
L²¹ es -C(O)- o -O-;

L²² es alquieno C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, arileno, heteroarileno o -((CR²⁴R²⁴)_pO)_q(CH₂)_r-, en los que el alquieno C₁-C₆ y el alquenileno C₂-C₆ de L²² se sustituyen opcionalmente con de 1 a 4 grupos fluoro; cada L²³ se selecciona independientemente entre alquieno C₁-C₆ y -((CR²⁴R²⁴)_pO)_q(CH₂)_r-, en los que el alquieno C₁-C₆ de L²³ se sustituye opcionalmente con de 1 a 4 grupos fluoro;

L²⁴ es arileno o heteroarileno;

R²² es H o alquilo C₁-C₆;

R²³ se selecciona entre alquilo C₁-C₄, -L²³R²⁵, -L²¹R²⁵, -L²³R²⁷, -L²³L²⁴L³R²⁷, -L²³L²⁴R²⁵, -L²³L²⁴L²³R²⁵, -OL²³R²⁵, -OL²³R²⁷, -OL²³L²⁴R²⁷, -OL²³L²⁴R²⁵, -OR²⁸-OL²³L²⁴R²⁵, -OL²³L²⁴L²³R²⁵ y -C(R²⁵)₂OH; cada R²⁴ se selecciona independientemente entre H y flúor;

R²⁵ es -P(O)(OR²⁹)₂,

R²⁶ es -CF₂P(O)(OR²⁹)₂ o -C(O)OR³⁰,

R²⁷ es -CF₂P(O)(OR²⁹)₂ o -C(O)OR³⁰,

R²⁸ es H o alquilo C₁-C₄;

cada R²⁹ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

R³⁰ es H o alquilo C₁-C₄;

cada p se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6 y

q es 1, 2, 3 o 4;

con la condición de que cuando R²³ es alquilo C₁-C₄ u -OR²⁸, entonces R²¹ es -C(R²⁵)₂OH, -L²¹R²⁵, -L²¹R²⁶, -L²²R²⁵, -L²²R²⁶, -OL²²R²⁵ u -OL²²R²⁶, en los que R²⁶ es -CF₂P(O)(OR²⁹)₂ y R²⁷ es -CF₂P(O)(OR²⁹)₂.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), R²¹ es alquilo C₁-C₆, en otras realizaciones R²¹ es un metilo. En determinadas realizaciones, R²¹ es H. En otras realizaciones, R²¹ es -C(R²⁵)₂OH, -L²¹R²⁵, -L²¹R²⁶, -L²²R²⁵, -L²²R²⁶, -OL²²R²⁵ u -OL²²R²⁶.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), cuando R^{21} es $-C(R^{25})^2OH$, $-L^{21}R^{25}$, $-L^{21}R^{26}$, $-L^{22}R^{25}$, $-L^{22}R^{26}$, $-OL^{22}R^{25}$ u $-OL^{22}R^{26}$, entonces R^{23} es $-OR^{28}$ o alquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones, R^{21} es $-C(R^{25})_2OH$, $-L^{21}R^{25}$, $-L^{21}R^{26}$, $-L^{22}R^{25}$, $-L^{22}R^{26}$, $-OL^{22}R^{25}$ u $-OL^{22}R^{26}$, y R^{23} es $-OMe$.

5 En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), R^{22} es alquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones, R^{22} es metilo.

En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), R^{23} se selecciona entre alquilo C₁-C₄, $-L^{23}R^{25}$, $-L^{21}R^{25}$, $-L^{23}R^{27}$, $-L^{23}L^{24}L^{23}R^{27}$, $-L^{23}L^{24}R^{25}$ y $-L^{23}L^{24}L^{23}R^{25}$. En realizaciones alternativas, R^{23} se selecciona entre $-OL^{23}R^{25}$, $-OL^{23}R^{27}$, $-OL^{23}L^{24}R^{27}$, $-OL^{23}L^{24}L^{23}R^{27}$, $-OR^{28}$, $-OL^{23}L^{24}R^{25}$, $-OL^{23}L^{24}L^{23}R^{25}$ y $-C(R^{25})_2OH$. En determinadas realizaciones, R^{23} es $-OL^{23}R^{25}$, en el que $-OL^{23}R^{25}$ es un grupo de fórmula $-O(CH_2)_{1-5}P(O)(OR)_2$. En otras realizaciones, R^{23} es $-OL^{23}R^{25}$, en el que $-OL^{23}R^{25}$ es un grupo de fórmula $-O(CH_2)_{1-5}CF_2P(O)(OR)_2$.

10 Cuando está presente más de un R^{29} , como en los compuestos que comprenden un resto $-P(O)(OR^{29})_2$, los grupos R^{29} son iguales o diferentes. En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), R^{29} es H en cada ocasión. En otras realizaciones, al menos un R^{29} es H y el otro R^{29} es alquilo C₁-C₆. En otras realizaciones, al menos un R^{29} es H y el otro R^{29} es metilo. En otras realizaciones, al menos un R^{29} es H y el otro R^{29} es etilo. En otras realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), cada R^{29} es alquilo C₁-C₆ y en determinadas realizaciones, R^{29} es metilo o etilo o una combinación de los mismos.

15 En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), L^{22} y/o L^{23} es un grupo de fórmula $-((CR^{24}R^{24})_pO)_q(CH_2)_p$ y en determinadas realizaciones, este grupo es de fórmula $-(CH_2CH_2O)_{1-3}(CH_{1-3})$.

20 En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), L^{22} es alquíleno C₁-C₆, mientras que, en otras realizaciones L^{22} es alquíleno C₁-C₆ sustituido con uno o dos grupos fluoro. En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), L^{22} es de fórmula $(CH_2)_{0-5}CF_2$, en la que el carbono sustituido con flúor no está unido directamente al anillo fenilo de Fórmula I. En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), L^{22} es alquenileno C₂-C₆, mientras que, en otras realizaciones L^{22} es alquenileno C₂-C₆ sustituido con de uno a cuatro grupos fluoro.

25 En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), L^{23} es alquíleno C₁-C₆ mientras que, en otras realizaciones L^{23} es alquíleno C₁-C₆ sustituido con de uno a cuatro grupos fluoro. En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), L^{23} es de fórmula $(CH_2)_{0-5}CF_2$, en la que el carbono sustituido con flúor no se une directamente al anillo fenilo de Fórmula I.

30 En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), L^2 es aríleno o heteroaríleno. En algunas de estas realizaciones, L^2 es feníleno, tal como feníleno 1,3 disustituido o feníleno 1,4 disustituido.

En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), R^{21} es alquilo C₁-C₆; R^{22} es alquilo C₁-C₆; R^{23} es $-OL^{23}R^{25}$ u $-OL^{23}R^{27}$; R^{25} es $-P(O)(OR^{29})_2$; R^{27} es $-CF_2P(O)(OR^{29})_2$ y L^{23} es alquíleno C₁-C₆.

35 En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), R^{21} es alquilo C₁-C₆; R^{22} es alquilo C₁-C₆; R^{23} es $-OL^{23}R^{25}$ u $-OL^{23}R^{27}$; R^{25} es $-P(O)(OR^{29})_2$; R^{27} es $-CF_2P(O)(OR^{29})_2$; L^{23} es $-((CR^{24}R^{24})_pO)_q(CH_2)_p$; R^{24} es H; q es 1 o 2 y p es 2.

En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), R^{21} es $-L^{22}R^{26}$; R^{22} es alquilo C₁-C₆; R^{23} es $-OL^{23}R^{25}$ u $-OL^{23}R^{27}$; R^{25} es $-P(O)(OR^{29})_2$; R^{26} es $-C(O)OR^{30}$; R^{27} es $-CF_2P(O)(OR^{29})_2$; L^{22} es alquíleno C₁-C₆ y L^{23} es alquíleno C₁-C₆.

40 En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), R^{21} es $-L^{22}R^{26}$; R^{22} es alquilo C₁-C₆; R^{23} es $-OL^{23}R^{25}$ u $-OL^{23}R^{27}$; R^5 es $-P(O)(OR^{29})_2$; R^{26} es $-C(O)OR^{30}$; R^{27} es $-CF_2P(O)(OR^{29})_2$; L^{22} es alquíleno C₁-C₆; L^{23} es $-((CR^{24}R^{24})_pO)_q(CH_2)_p$; R^{24} es H; q es 1 o 2 y p es 2.

En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), R^{21} es $-C(R^{25})_2OH$, $-L^{21}R^{25}$, $-L^{22}R^{25}$ o $-L^{21}R^{26}$; R^{22} es alquilo C₁-C₆; R^{23} es $-OR^{28}$; R^{28} es alquilo C₁-C₆; R^{25} es $-P(O)(OR^{29})_2$; R^{26} es $-CF_2P(O)(OR^{29})_2$; L^{21} es $-C(O)-$ y L^{22} es alquíleno C₁-C₆ o alquenileno C₂-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos fluoro.

45 En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), R^{21} es alquilo C₁-C₆; R^{22} es alquilo C₁-C₆; R^{23} es $-OL^{23}L^{24}R^{25}$ - $OL^{23}L^{24}L^{23}R^{25}$ u $-OL^{23}L^{24}L^{23}R^{27}$; R^{25} es $-P(O)(OR^{29})_2$; R^{27} es $-CF_2P(O)(OR^{29})_2$; cada L^{23} es independientemente un alquíleno C₁-C₆ y L^{24} es feníleno.

En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), R^{21} es alquilo C₁-C₆; R^{22} es alquilo C₁-C₆; R^{23} es $-C(R^{25})_2OH$ o $-L^{21}R^{25}$; R^{25} es $-P(O)(OR^{29})_2$ y L^{21} es $-C(O)-$ u $-O-$.

50 En determinadas realizaciones de las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento, los compuestos de benzonaftiridina se seleccionan entre:

2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol;
2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina;

- 2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina;
 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato de etilo;
 2-(4-(dimetilamino)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina, 2-(4-metoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina, ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfónico; ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfonetoxi)etoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido 3-dihidrogenofosfato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenilo; ácido (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metilfosfónico; ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluoropentilfosfónico; ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfónico; ácido 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfónico; ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenil)-1,1-difluoroetilfosfónico; ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-oxoetilfosfónico; ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)vinilfosfónico; ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etilfosfónico; ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1-fluorovinilfosfónico; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenilfosfónico; ácido 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carbonilfosfónico; ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(3-fosfonopropoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(hidroxi)metilendifosfónico; ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido (5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)(hidroxi)metilendifosfónico; ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfonetoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexilfosfónico; ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorohexilfosfónico; ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)bencilfosfónico, ácido 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfónico y ácido 2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etilfosfónico.
- 30 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden composiciones inmunogénicas de la presente invención.
 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de vacuna inyectables que comprenden composiciones inmunogénicas de acuerdo con la presente invención.
- 35 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos para desencadenar respuestas inmunitarias en un sujeto vertebrado que comprenden administrar al sujeto vertebrado una cantidad eficaz de una composición inmunogénica de acuerdo con la presente invención.
 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos para desencadenar una respuesta de linfocitos T citotóxicos (CTL) en un sujeto vertebrado que comprenden administrar al sujeto vertebrado una cantidad eficaz de una composición inmunogénica de la presente invención.
- 40 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos para desencadenar una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos en un sujeto vertebrado que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición inmunogénica de la presente invención al sujeto vertebrado.
 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos para producir composiciones inmunogénicas como las descritas en el presente documento.
- 45 Estas y otras realizaciones de la presente invención serán fácilmente evidentes para una persona normalmente versada en la materia en vista de la divulgación del presente documento.

Breve descripción de los dibujos

- Las fig. 1 y 2 ilustran los resultados del título de un ensayo bactericida contra la cepa NZ98 de MenB a las 2 semanas y a las 8 semanas después de la 2^a inmunización, respectivamente, para diversas formulaciones de acuerdo con la invención.
 Las fig. 3-5 muestran las concentraciones séricas del compuesto 47 de corta duración (hasta 7 horas), de duración intermedia (hasta 2 semanas) y de larga duración (hasta 30 días), respectivamente, para diversas formulaciones de acuerdo con la invención.
 La fig. 6 muestra las concentraciones de compuesto 47 en ganglios linfáticos de drenaje durante un periodo de hasta 7 horas tras la administración de diversas formulaciones de acuerdo con la invención.
 La fig. 7 muestra las concentraciones de compuesto 47 en músculo durante un periodo de hasta 7 horas tras la administración de diversas formulaciones de acuerdo con la invención.
 La fig. 8 muestra las concentraciones de compuesto 47 en suero durante un periodo de hasta 24 horas tras la

administración de una monodispersión de compuesto 47.

La fig. 9 muestra las concentraciones de compuesto 47 drenajes de ganglios linfáticos y en tejido muscular 24 horas después de la administración de una monodispersión de compuesto 47.

Las fig. 10-15 muestran las concentraciones séricas de diversas citocinas (mKC, MCP-1, IL-6, IL-10, IFNg e IL-5) durante un periodo de hasta 24 horas después de la administración de diversas formulaciones.

La fig. 16 muestra el % de liberación de compuesto 47 encapsulado de partículas de PLG y de partículas de PLG-PEG durante un periodo de 35 días en HCl 10 mM.

La fig. 17 muestra el % de liberación de compuesto 47 encapsulado de partículas de PLG y de partículas de PLG-PEG durante un periodo de 35 días en HCl 10 mM con pluronic F-68 como tensioactivo.

La fig. 18 ilustra los resultados del título de un ensayo bactericida contra la cepa NZ98 de MenB a las 2 semanas después de la 2^a inmunización, para diversas formulaciones de acuerdo con la invención.

Descripción detallada de la invención

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique de otro modo, procedimientos convencionales de química, química de polímeros, bioquímica, biología molecular, inmunología y farmacología, dentro de la habilidad de la técnica. Dichas técnicas se ilustran por completo en las referencias. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed. (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Methods In Enzymology (S. Colowick y N. Kaplan, eds., Academic Press, Inc.); Weir, D.M., Handbook of Experimental Immunology, Vols. I-IV, 5^a ed. (Blackwell Publishers, 1996); Sambrook, J. y col., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3^o ed. (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001); Ausubel, F.M. y col., Short Protocols In Molecular Biology, 5^a ed. (Current Protocols, 2002); Handbook of Surface and Colloidal Chemistry (Birdi, K.S., ed, CRC Press, 2003) y Seymour/Carraher's Polymer Chemistry, 5^a ed. (Marcel Dekker Inc., 2007).

A. DEFINICIONES

Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una" y "el", "la" incluyen referencias en plural a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

25 El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, se refiere a +/- 10 % de un valor.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo parcialmente insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los átomos orientados alrededor del doble enlace están tanto en configuración cis (Z) como trans (E). Opcionalmente puede sustituirse un grupo alquenilo. Como se usa en el presente documento, los términos "alquenilo C₂-C₃", "alquenilo C₂-C₄", "alquenilo C₂-C₅", "alquenilo C₂-C₆", "alquenilo C₂-C₇" y "alquenilo C₂-C₈" se refieren a un grupo alquenilo que contiene al menos 2 y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Si no se especifica de otro modo, un grupo alquenilo generalmente es alquenilo C₂-C₆. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo, como se usa en el presente documento, incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo y similares.

35 El término "alquenileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo divalente parcialmente insaturado de cadena lineal o ramificada derivado de un grupo alquenilo. Opcionalmente puede sustituirse un grupo alquenileno. Como se usa en el presente documento, los términos "alquenileno C₂-C₃", "alquenileno C₂-C₄", "alquenileno C₂-C₅", "alquenileno C₂-C₆", "alquenileno C₂-C₇" y "alquenileno C₂-C₈" se refieren a un grupo alquenileno que contiene al menos 2, y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono respectivamente.

40 Si no se especifica de otro modo, un grupo alquenileno generalmente es un alquenileno C₁-C₆. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenileno como se usan en el presente documento incluyen, etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, nonenileno, decenileno y similares.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Opcionalmente puede sustituirse un grupo alquilo. Como se usa en el presente documento, las expresiones "alquilo C₁-C₃", "alquilo C₁-C₄", "alquilo C₁-C₅", "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₇" y "alquilo C₁-C₈" se refieren a un grupo alquilo que contiene al menos 1 y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Si no se especifica de otro modo, un grupo alquilo es habitualmente un alquilo C₁-C₆. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo como se usan en el presente documento incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares.

50 El término "alquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado de cadena lineal o ramificada derivado de un grupo alquilo. Opcionalmente puede sustituirse un grupo alquileno. Como se usa en el presente documento, las expresiones "alquileno C₁-C₃", "alquileno C₁-C₄", "alquileno C₁-C₅", "alquileno C₁-C₆", "alquileno C₁-C₇" y "alquileno C₁-C₈" se refieren a un grupo alquileno que contiene al menos 1 y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono respectivamente. Si no se especifica de otro modo, un grupo alquileno habitualmente es un alquileno C₁-C₆. Los ejemplos no limitantes de grupos alquileno como se usan en el presente documento incluyen metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, n-butileno, isobutileno, sec-butileno, t-butileno, n-pentileno, isopentileno, hexileno y similares.

55 El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere un hidrocarburo parcialmente insaturado de

5 cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Opcionalmente puede sustituirse un grupo alquinilo. Como se usa en el presente documento, los términos "alquinilo C₂-C₃", "alquinilo C₂-C₄", "alquinilo C₂-C₅", "alquinilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₇" y "alquinilo C₂-C₈" se refieren a un grupo alquinilo que contiene al menos 2 y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Si no se especifica de otro modo, un grupo alquinilo habitualmente es un alquinilo C₂-C₆. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo, como se usa en el presente documento, incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo y similares.

10 El término "alquinileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo divalente parcialmente insaturado de cadena lineal o ramificada derivado de un grupo alquinilo. Opcionalmente puede sustituirse un grupo alquinileno. Como se usa en el presente documento, los términos "alquinileno C₂-C₃", "alquinileno C₂-C₄", "alquinileno C₂-C₅", "alquinileno C₂-C₆", "alquinileno C₂-C₇" y "alquinileno C₂-C₈" se refieren a un grupo alquinileno que contiene al menos 2 y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono respectivamente. Si no se especifica de otro modo, un grupo alquinileno habitualmente es un alquinileno C₂-C₆. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinileno como se usan en el presente documento incluyen, etinileno, propinileno, butinileno, 15 pentinileno, hexinileno, heptinileno, octinileno, noninileno, decinileno y similares.

20 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo -OR_a, en el que R_a es un grupo alquilo como se define en el presente documento. Opcionalmente puede sustituirse un grupo alcoxi. Como se usa en el presente documento, los términos "alcoxi C₁-C₃", "alcoxi C₁-C₄", "alcoxi C₁-C₅", "alcoxi C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₇" y "alcoxi C₁-C₈" se refieren a un grupo alcoxi en el que el resto alquilo contiene al menos 1 y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi, como se usa en el presente documento, incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi y similares.

25 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático y en los que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. Opcionalmente puede sustituirse un grupo arilo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo, como se usa en el presente documento, incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo, antracenilo y similares.

30 El término "arileno", como se usa significa un radical divalente derivado de un grupo arilo. Opcionalmente puede sustituirse un grupo arileno.

35 El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -CN.

40 El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un conjunto de anillo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico condensado, tricíclico condensado o policíclico puenteado. Como se usa en el presente documento, los términos "cicloalquilo C₃-C₅", "cicloalquilo C₃-C₆", "cicloalquilo C₃-C₇", "cicloalquilo C₃-C₈", "cicloalquilo C₃-C₉" y "cicloalquilo C₃-C₁₀" se refieren a un grupo cicloalquilo en el que el conjunto de anillo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico condensado o policíclico puenteado contiene al menos 3 y como máximo 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Opcionalmente puede sustituirse un grupo cicloalquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo, como se usa en el presente documento, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, decahidronaftalenilo, 2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indenilo y similares.

45 El término "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

50 El término "halo", como se usa en el presente documento, se refiere a los radicales halógenos: flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

55 Las expresiones "haloalquilo" o "alquilo halosustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento, sustituidos con uno o más grupos halógeno, en los que los grupos halógeno son iguales o diferentes. Opcionalmente puede sustituirse un grupo haloalquilo. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos haloalquilo de cadena lineal o ramificada, como se usa en el presente documento, incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituidos con uno o más grupos halógeno, en los que los grupos halógeno son iguales o diferentes, incluyendo, pero sin limitación, trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

55 Las expresiones "haloalquenilo" o "alquenilo halosustituido", como se usa en el presente documento, se refieren a un grupo alquenilo como se define en el presente documento, sustituido con uno o más grupos halógeno, en los que los grupos halógeno son iguales o diferentes. Opcionalmente puede sustituirse un grupo haloalquenilo. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos haloalquenilo de cadena lineal o ramificada, como se usa en el presente documento, incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo y similares sustituidos con uno o más grupos halógeno, en los que los grupos halógeno son iguales o diferentes.

Las expresiones "haloalquinilo" o "alquinilo halosustituido", como se usa en el presente documento, se refieren a un grupo alquinilo como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más grupos halógeno, en los que los grupos

halógeno son iguales o diferentes. Opcionalmente puede sustituirse un grupo haloalquinilo. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos haloalquinilo de cadena lineal o ramificada, como se usa en el presente documento, incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo y similares sustituidos con uno o más grupos halógeno, en los que los grupos halógeno son iguales o diferentes.

- 5 El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi tal como se define en el presente documento, sustituido con uno o más grupos halógeno, en los que los grupos halógeno son iguales o diferentes. Opcionalmente puede sustituirse un grupo haloalcoxi. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos haloalquinilo de cadena lineal o ramificada, como se usa en el presente documento, incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi y similares, sustituidos con uno o más grupos halógeno, en los que los grupos halógeno son iguales o diferentes.

10 El término "heteroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento en el que uno o más átomos de carbono se sustituyen independientemente por uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de los mismos.

- 15 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y en los que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. Un grupo heteroarilo puede contener uno o más sustituyentes. Opcionalmente puede sustituirse un grupo heteroarilo. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo, como se usa en el presente documento, incluyen benzofuranilo, 20 benzofuranazanilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzazepinilo, benzoimidazolilo, benzotripiranilo, benzo[1,3]dioxol, benzo[b]furilo, benzo[b]tienvilo, cinnolinilo, furazanilo, furilo, furopiridinilo, imidazolilo, indolilo, indolizinilo, indolin-2-ona, indazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,8-naftiridinilo, oxazolilo, oxaindolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinazolinilo, 4H-quinolizinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo y tetrazolilo.

- 25 El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un cicloalquilo, tal como se define en el presente documento, en el que uno o más de los carbonos del anillo se sustituye con un resto seleccionado entre -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)2-, en los que R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o un grupo protector de nitrógeno, con la condición de que el anillo de dicho grupo no contiene dos átomos O o S adyacentes. Opcionalmente puede sustituirse un grupo heterocicloalquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo, como se usa en el presente documento, incluyen morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 2H-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 1,3-dioxolanilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, azepanilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotopicinilo, tioxanilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, oxepanilo, tiepanilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo y 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo.

- 30 El término "heteroátomo", como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio.
- 40 El término "hidroxilo", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo -OH.

- 45 El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Los ejemplos no limitantes grupos hidroxialquilo "C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada como se usa en el presente documento incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituidos con uno o más grupos hidroxilo.

- 50 El término "isocianato", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -N=C=O.
- 55 El término "isotiocianato", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -N=C=S

El término "mercaptilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo (alquil)S-.

- La expresión "opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento, significa que el grupo al que se hace referencia puede estar sustituido o no con uno o más grupo o grupos adicionales seleccionados de manera individual e independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, mercaptilo, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, perhaloalquilo, perfluoroalquilo y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituidos y los derivados protegidos de

los mismos. Los ejemplos no limitantes de sustituyentesopcionales incluyen, halo, -CN, =O, =N-OH, =NOR, =N-R, -OR, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -OC(O)OR, -C(O)NHR, -C(O)NR₂, -OC(O)NHR, -OC(O)NR₂, -SR-, -S(O)R, -S(O)₂R, -NHR, -N(R)₂, -NHC(O)R, -NRC(O)R, -NHC(O)OR, -NRC(O)OR, S(O)NHR, -S(O)₂N(R)₂, -NHS(O)₂NR₂, -NRS(O)₂NR₂, -NHS(O)₂R, -NRS(O)₂R, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,

5 alquilo C₁-C₈ halosustituido y alcoxi C₁-C₈ halosustituido, en los que cada R se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C₁-C₈ halosustituido y alcoxi C₁-C₈ halosustituido. La situación y el número de dichos grupos sustituyentes se hace de acuerdo con las limitaciones de valencia bien conocidas de cada grupo, por ejemplo =O es un sustituyente adecuado para un grupo alquilo pero no para un grupo arilo.

10 Por "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" se entiende un material que no sea biológicamente o de otro modo indeseable, por ejemplo, puede administrarse el material a un individuo sin provocar ningún efecto biológico indebidamente indeseable o interactuar de un modo indebidamente perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

15 Por "pH fisiológico" o un "pH en el intervalo fisiológico" se entiende un pH en el intervalo de aproximadamente 6,5 a 8,0 inclusive, más típicamente en el intervalo de aproximadamente 7,2 a 7,6 inclusive.

20 El término "profármaco", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un agente que se convierte en el fármaco parental *in vivo*. Un ejemplo no limitante de un profármaco de los compuestos descritos en el presente documento es un compuesto descrito en el presente documento administrado en forma de un éster que después se hidroliza metabólicamente en un ácido carboxílico, la entidad activa, una vez se encuentra dentro de la célula. Un ejemplo adicional de un profármaco es un péptido corto unido a un grupo ácido, donde se metaboliza el péptido para revelar el resto activo.

25 El término "solvato", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un complejo de estequiométria variable formado por un soluto (a modo de ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, tal como se describe en el presente documento) y un disolvente. Los ejemplos no limitantes de un disolvente son agua, acetona, metanol, etanol y ácido acético.

30 Por "sujeto vertebrado" se entiende cualquier miembro del subfilo *chordata*, incluyendo, sin limitación, seres humanos y otros primates, incluyendo primates no humanos, tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja, tales como ganado vacuno, ovejas, cerdos, cabras y caballos; animales domésticos, tales como perros y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratones, ratas y cobayas; aves, incluyendo aves domésticas, silvestres y recreativas, tales como pollos, pavos y otras aves gallináceas, patos, ocas y similares. El término no denota una edad concreta. Por lo tanto, se pretende abarcar individuos tanto adultos como neonatos.

35 Tal como se usa en el presente documento, "tratamiento" se refiere a cualquiera de (i) la prevención de una afección (por ejemplo, una enfermedad o trastorno) en cuestión (por ejemplo, cáncer o una infección patógena, como en una vacuna tradicional), (ii) la reducción o eliminación de síntomas asociados con la afección en cuestión y (iii) la eliminación sustancial o completa de la afección en cuestión. El tratamiento puede efectuarse de manera profiláctica (antes de la aparición de la afección en cuestión) o de manera terapéutica (después de la aparición de la misma).

40 Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" de una composición inmunogénica de la presente invención se refieren en el presente documento a una cantidad suficiente de la composición inmunogénica para el tratamiento o diagnóstico de una afección de interés. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo, por ejemplo, de la especie, la edad y el estado general del sujeto; la gravedad de la afección que se está tratando; el antígeno de interés particular; en el caso de una respuesta inmunológica, la capacidad del sistema inmunológico del sujeto para sintetizar, por ejemplo, anticuerpos y el grado de protección deseada; y el modo de administración, entre otros factores. Una persona normalmente versada en la materia puede determinar en cualquier caso individual una cantidad "eficaz" adecuada. Por lo tanto, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se encontrará normalmente en un intervalo relativamente amplio que puede determinarse mediante ensayos rutinarios.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "partícula" se refiere a una partícula con un diámetro de aproximadamente 10 nm o menor a aproximadamente 150 µm, por ejemplo, en el intervalo de 10 nm a 25 nm a 50 nm a 100 nm a 250 nm a 500 nm a 1 µm a 2,5 µm a 5 µm a 10 µm a 25 µm a 50 µm a 100 µm. El término "partícula", tal como se usa en el presente documento incluye, por lo tanto, "nanopartículas", que se definen en el presente documento como una partícula que tiene un diámetro menor de 1000 nm y "micropartículas", que se definen en el presente documento como partículas que tienen un diámetro en el intervalo de 1 µm a 1000 µm. En algunas realizaciones, las partículas poliméricas descritas en el presente documento pueden ser generalmente esféricas. En algunas realizaciones, las partículas poliméricas descritas en el presente documento pueden tener una geometría irregular.

55 Las partículas en las composiciones de la presente invención tienen normalmente una distribución por tamaños en la que la Z media y/o el valor de D(v,0,5) se encuentra en el intervalo de 50 nm a 5 µm, por ejemplo, en el intervalo de 50 nm a 100 nm a 200 nm a 250 nm a 300 nm a 400 nm a 500 nm a 750 nm a 1 µm a 2,5 µm a 5 µm a 10 µm. En

algunas realizaciones, las partículas en las composiciones de la presente invención tienen una distribución por tamaños en la que el valor de $D(v,0,9)$ se encuentra dentro de este intervalo.

El tamaño de partículas puede determinarse (medirse) usando procedimientos disponibles en la técnica. Por ejemplo, el tamaño de partícula puede determinarse usando espectroscopía de correlación fotónica, dispersión de 5 luz dinámica o dispersión de luz quasi-elástica. Estos procedimientos se basan en la correlación del tamaño de partícula con las propiedades de difusión de las partículas obtenidas a partir de mediciones de movimiento Browniano. El movimiento Browniano es el movimiento aleatorio de las partículas debido al bombardeo de las moléculas de disolvente que rodean a las partículas. Cuando más grande sea la partícula, más lento será el movimiento Browniano. La velocidad se define por el coeficiente de difusión translacional (D). El valor medido se refiere a cómo se mueve la partícula dentro de un líquido (diámetro hidrodinámico). El diámetro que se obtiene es el diámetro de una esfera que tiene el mismo coeficiente de difusión translacional que la partícula.

El tamaño de la partícula también puede determinarse usando difusión de luz dinámica, que mide la intensidad de la 10 luz dispersada por las partículas en una solución en un solo instante. La dispersión de luz estática mide la intensidad de la luz en función del ángulo de dispersión y la concentración de soluto. Las partículas que pasan a través de una fuente de luz, por ejemplo, un haz de láser, dispersan la luz con un ángulo que es inversamente proporcional a su 15 tamaño. Las partículas grandes generan un patrón de difracción con bajos ángulos de dispersión con alta intensidad, mientras que las partículas pequeñas dan lugar a señales con un gran ángulo y baja intensidad. Pueden calcularse las distribuciones de tamaño de partículas en caso de que la intensidad de la luz dispersada por una muestra se 20 mida en función del ángulo. La información angular se compara con un modelo de dispersión (por ejemplo, teoría de Mie) para calcular la distribución por tamaños.

En general, el tamaño de partícula se determina a temperatura ambiente e implica múltiples análisis de la muestra en cuestión (por ejemplo, al menos 3 mediciones repetidas en la misma muestra) para proporcionar un valor medio para el diámetro de partícula.

Para la espectroscopía de correlación fotónica, normalmente se calcula la Z media (también denominada la media 25 acumulativa o diámetro hidrodinámico) a partir de análisis acumulativos (monomodales).

Para las mediciones de dispersión de luz estática (y también, en algunas realizaciones, para la espectroscopía de 30 correlación fotónica), pueden medirse parámetros de tamaño basados en el volumen. Por ejemplo, el $D(v,0,5)$ (en el que v significa volumen) es un parámetro de tamaño cuyo valor se define como el punto donde el 50% de las partículas medidas (basándose en el volumen) en la composición, tiene un tamaño que es menor que el valor del $D(v,0,5)$ y el 50% de las partículas en la composición tiene un tamaño que es mayor que el valor de $D(v,0,5)$. De forma análoga, el $D(v,0,9)$ es un parámetro de tamaño cuyo valor se define como el punto donde el 90% (basándose 35 en el volumen) de las partículas en la composición tiene un tamaño que es menor que el valor de $D(v,0,9)$ y el 10% de las partículas en la composición tiene un tamaño que es mayor que el valor de $D(v,0,9)$.

Tal como se usa en el presente documento, una "partícula polimérica" se refiere a una partícula que comprende uno 35 o más tipos de polímero. Las partículas poliméricas para su uso en el presente documento se forman típicamente a partir de polímeros que son al menos parcialmente biodegradables.

Las partículas poliméricas pueden agregarse en masas más grandes en determinadas circunstancias (por ejemplo, tras su liofilización). Normalmente, la partícula polimérica tendrá un diámetro que permita la administración parenteral o mucosal sin obstruir las agujas y capilares.

40 El término "polipéptido" se refiere a un polímero de restos de aminoácidos y no se limita a una longitud mínima del producto. Por lo tanto, se incluyen dentro de la definición proteínas de longitud completa, péptidos, oligopéptidos, dímeros, multímeros y similares.

45 Una "especie que contiene polipéptido" es una molécula de la que al menos una porción es un polipéptido. Los ejemplos incluyen polipéptidos, proteínas, incluyendo glucoproteínas, metaloproteínas y lipoproteínas, polisacáridos antigenicos conjugados a proteínas transportadoras y así sucesivamente. Las proteínas para su uso en el presente documento incluyen proteínas de longitud completa y fragmentos de las mismas. En determinadas realizaciones, se emplean modificaciones en la secuencia nativa, tales como eliminaciones, adiciones y sustituciones (normalmente de naturaleza conservativa).

50 El término "fragmento", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una porción físicamente contigua de la estructura primaria de una biomolécula. En el caso de las proteínas, un fragmento puede definirse como una porción contigua de la secuencia de aminoácidos de esa proteína y puede tener al menos 3-5 aminoácidos, al menos 6-10 aminoácidos, al menos 11-15 aminoácidos, al menos 16-24 aminoácidos, al menos 25-30 aminoácidos y al menos 30-45 aminoácidos. En el caso de un polinucleótido, un fragmento se define como una porción contigua de la secuencia de ácido nucleico de ese polinucleótido y puede ser de al menos 9-15 nucleótidos, al menos 15-30 nucleótidos, al menos 31-45 nucleótidos, al menos 46-74 nucleótidos, al menos 75-90 nucleótidos y al menos 90-130 nucleótidos. En algunas realizaciones, los fragmentos de biomoléculas son fragmentos inmunogénicos.

55 Un "polinucleótido" es un polímero de ácidos nucleicos. Un polinucleótido puede incluir tan pocos como 5, 6, 7 u 8

nucleótidos. Además, un "polinucleótido" puede incluir secuencias tanto bicanterarias como monocatenarias y se refiere, pero sin limitación, a secuencias de ADNc, ARNm, ARN genómico y ADN de organismos víricos (por ejemplo, virus de ADN y ARN y retrovirus), procariotas o eucariotas y a secuencias de ADN sintéticas. El término también abarca secuencias que incluyen cualquiera de los análogos de bases de ADN y ARN conocidos. El término 5 incluye además modificaciones, tales como eliminaciones, adiciones y sustituciones (generalmente de naturaleza conservadora), de una secuencia nativa, por ejemplo, en la que la molécula de ácido nucleico codifica una proteína antigenica. Estas modificaciones pueden ser deliberadas, tal como mediante mutagénesis de sitio dirigido o pueden ser accidentales, tal como mediante mutaciones de los hospedadores que producen antígenos.

10 Una "especie que contiene polinucleótidos" es una molécula de la que al menos una porción es un polinucleótido. Los ejemplos incluyen construcciones de vector de ARN, construcciones de vector de ADN y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sacárido" abarca monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. Una "especie que contiene sacáridos" es una molécula de la que al menos una porción es un sacárido. Los ejemplos incluyen sacáridos antigenicos, antígenos que comprenden sacáridos conjugados a péptidos transportadores y similares.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "aislado" se refiere a una especie química, tal como un polinucleótido, un polipéptido y un anticuerpo, etc. que se encuentra en un ambiente diferente a aquel en el que se produce de manera natural la especie química. Una especie química que está aislada se encuentra normalmente purificada de manera sustancial. Los procedimientos para aislar células también son bien conocidos por los expertos en la materia.

20 Una proteína "purificada" es una proteína que se produce (por ejemplo, de manera recombinante o sintética) o se aísla de su hospedador natural, de tal forma que la cantidad de proteína presente en una composición es sustancialmente mayor a la presente en una preparación en bruto. En general, una proteína purificada tendrá una homogeneidad de al menos aproximadamente un 50%, más preferentemente, una homogeneidad de al menos 25 aproximadamente un 80%, aproximadamente un 85%, aproximadamente un 90%, aproximadamente un 95%, aproximadamente un 97%, aproximadamente un 98%, aproximadamente un 99% o más.

Tal como se usa en el presente documento, una "respuesta inmunológica" o "respuesta inmunitaria" es el desarrollo en un sujeto de una respuesta inmunitaria humoral y/o celular contra la especie inmunogénica.

30 Las respuestas inmunitarias incluyen respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Las respuestas inmunitarias innatas son respuestas de acción rápida que proporcionan una primera línea de defensa para el sistema inmunitario.

35 Por el contrario, la inmunidad adaptativa usa selección y expansión clonal de células inmunitarias que tienen genes receptores reorganizados somáticamente (por ejemplo, receptores de linfocitos T y B) que reconocen antígenos de un patógeno o trastorno específico (por ejemplo, un tumor), proporcionando de este modo especificidad y memoria inmunológica. Las respuestas inmunitarias innatas, entre sus muchos efectos, dan lugar a una rápida explosión de citocinas inflamatorias y a la activación de las células presentadoras de antígenos (APC), tales como macrófagos y células dendríticas. Para distinguir a los patógenos de los componentes propios, el sistema inmunitario innato emplea una serie de receptores relativamente invariables que detectan firmas de patógenos, conocidos como patrones moleculares asociados con patógenos o PAMP. Se sabe que la adición de componentes microbianos a vacunas experimentales da lugar al desarrollo de respuestas inmunitarias adaptativas robustas y duraderas. Se ha comunicado que el mecanismo tras esta potenciación de las respuestas inmunitarias implica a los receptores de 40 reconocimiento de patrones (PRR), que se expresan de manera diferencial en una serie de células inmunitarias, incluyendo neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos B y algunas células no inmunitarias, tales como células epiteliales y endoteliales. El acoplamiento a los PRR da lugar a la activación de algunas de estas células y a la secreción de citocinas y quimiocinas, así como a la maduración y migración de otras células. En tandem, esto crea un ambiente inflamatorio que da lugar al establecimiento de la respuesta inmunitaria adaptativa. Los PRR incluyen receptores no fagocíticos, tales como los receptores de tipo Toll (TLR) y proteínas de

45 dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD) y receptores que inducen la fagocitosis, tales como receptores depuradores, receptores de manosa y receptores de β -glucanos. Los TLR conocidos (junto con ejemplos de algunos ligandos conocidos, que pueden usarse como especies inmunogénicas en diversas realizaciones de la invención) incluyen los siguientes: TLR1 (lipoproteínas bacterianas de *Mycobacteria*, *Neisseria*), TLR2 (partículas de 50 zimósano de levadura, peptidoglucano, lipoproteínas, glucolípidos, lipopolisacárido), TLR3 (ARN vírico bicanterario, poli:IC), TLR4 (lipopolisacáridos bacterianos, producto vegetal taxol), TLR5 (flagelinas bacterianas), TLR6 (partículas de zimósano de levadura, ácido lipotocoico, lipopéptidos de micoplasma), TLR7 (ARN monocatenario, imiquimod, resiquimod y otros compuestos sintéticos, tales como loxoribina y bropirimina), TLR8 (ARN monocatenario, resiquimod) y TLR9 (oligonucleótidos de CpG), entre otros. Las células dendríticas se conocen como uno de los 55 tipos celulares más importantes para iniciar el cebado de linfocitos T colaboradores CD4+ (T_H) y para inducir la diferenciación de los linfocitos T CD8+ en linfocitos citolíticos. Se ha comunicado que la señalización de TLR desempeña un papel importante para determinar la calidad de estas respuestas de linfocitos T colaboradores, por ejemplo, siendo la naturaleza de la señal de TLR la que determina el tipo específico de respuesta de T_H que se observa (por ejemplo, respuesta de T_H1 frente a la de T_H2). Como parte de una respuesta de tipo T_H1 , se produce una combinación de inmunidad de anticuerpos (humoral) y celular, mientras que una respuesta de tipo T_H2 es 60 principalmente una respuesta de anticuerpos. Se ha documentado que diversos ligandos de TLR, tales como ADN

de CpG (TLR9) y las imidazoquinolinas (TLR7, TLR8) estimulan la producción de citocinas por parte de las células inmunitarias *in vitro*. Las imidazoquinolinas son el primer grupo de compuestos pequeños similares a fármacos que se ha demostrado que son agonistas de los TLR. Para más información, véase, por ejemplo, A. Pashine, N. M. Valiante y J. B. Ulmer, *Nature Medicine*, 11, S63-S68 (2005), K. S. Rosenthal y D. H. Zimmerman, *Clinical and Vaccine Immunology*, 13(8), 821-829 (2006) y las referencias citadas en los mismos.

A efectos de la presente invención, una respuesta inmunitaria humoral se refiere a una respuesta inmunitaria mediada por moléculas de anticuerpo, mientras que una respuesta inmunitaria celular es una mediada por linfocitos T y/u otros glóbulos blancos. Un aspecto importante de la inmunidad celular implica una respuesta específica de antígeno por parte de los linfocitos T citolíticos (CTL). Los CTL tienen especificidad por antígenos peptídicos que se presentan en asociación con proteínas codificadas por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y se expresan en las superficies de las células. Los CTL ayudan a inducir y promover la destrucción intracelular de microbios intracelulares o la lisis de células infectadas con dichos microbios. Otro aspecto de la inmunidad celular implica una respuesta específica de antígeno mediante linfocitos T colaboradores. Los linfocitos T colaboradores actúan ayudando a estimular la función y se centran en la actividad de células efectoras no específicas frente a células presentadoras de antígenos peptídicos en asociación con moléculas del MHC en su superficie. Una "respuesta inmunitaria celular" también se refiere a la producción de citocinas, quimiocinas y otras moléculas similares producidas por linfocitos T activados y/u otros glóbulos blancos, incluyendo aquellos procedentes de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺.

Por lo tanto, una composición, tal como una composición inmunogénica o una vacuna que desencadena una respuesta inmunitaria celular, podría servir para sensibilizar a un sujeto vertebrado mediante la presentación del antígeno en asociación con moléculas del MHC en la superficie celular. La respuesta inmunitaria mediada por células se dirige o está próxima a células que presentan el antígeno en su superficie. Además, pueden generarse linfocitos T específicos de antígeno para permitir la futura protección de un hospedador inmunizado. Puede determinarse la capacidad de un antígeno o de una composición concreta para estimular una respuesta inmunológica mediada por células mediante una serie de ensayos conocidos en la técnica, tales como mediante ensayos de linfoproliferación (activación de linfocitos), ensayos de linfocitos citotóxicos CTL, evaluando respecto de linfocitos T específicos para el antígeno en un sujeto sensibilizado o midiendo la producción de citocinas por parte de linfocitos T en respuesta a la reestimulación con el antígeno. Dichos ensayos son muy conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Erickson y col. (1993) *J. Immunol.* 151:4189-4199; Doe y col. (1994) *Eur. J. Immunol.* 24:2369-2376. Por lo tanto, tal como se usa en el presente documento, una respuesta inmunológica puede ser una que estimule la producción de CTL y/o la producción o activación de linfocitos T colaboradores. El antígeno de interés también puede generar una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos. Por lo tanto, una respuesta inmunológica puede incluir, por ejemplo, uno o más de los siguientes efectos, entre otros: la producción de anticuerpos por, por ejemplo, linfocitos B; y/o la activación de linfocitos T supresores y/o linfocitos T yō dirigidos específicamente contra un antígeno o antígenos presentes en la composición o vacuna de interés. Estas respuestas pueden servir, por ejemplo, para neutralizar la infectividad y/o mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo-complemento o de anticuerpo (ADCC) para proporcionar protección al hospedador inmunizado. Dichas respuestas pueden determinarse usando inmunoensayos y ensayos de neutralización convencionales, bien conocidos en la técnica.

Un "antígeno" se refiere a una molécula que contiene uno o más epítopos (ya sean lineales, conformatacionales o ambos) que desencadenan una respuesta inmunológica. El término puede usarse de manera indistinta con el término "inmunógeno". Un "epítipo" es aquella porción de una especie dada (por ejemplo, una molécula antigénica o un complejo antigénico) que determina su especificidad inmunológica. Un epítipo se encuentra dentro de la presente definición de antígeno. Comúnmente, un epítipo es un polipéptido o polisacárido en un antígeno de origen natural. En los antígenos artificiales, puede ser una sustancia de bajo peso molecular, tal como un derivado del ácido arsanílico. Normalmente, un epítipo de linfocito B incluirá al menos aproximadamente 5 aminoácidos, pero puede ser tan pequeño como de 3-4 aminoácidos. Un epítipo de linfocito T, tal como un epítipo de CTL, incluirá típicamente al menos aproximadamente 7-9 aminoácidos y un epítipo de linfocito T colaborador incluirá típicamente al menos aproximadamente 12-20 aminoácidos. El término "antígeno" indica tanto antígenos de subunidad, es decir, antígenos que se encuentran separados y diferenciados de un organismo o célula completa con la que se asocia en la naturaleza, así como bacterias, virus, hongos, parásitos u otros microbios o células tumorales neutralizados o inactivados. También se encuentran abarcados dentro de la definición de antígeno los anticuerpos, tales como los anticuerpos anti-idiotípico o fragmentos de los mismos y los mimótopos peptídicos sintéticos, que pueden imitar a un antígeno o determinante antigénico. De forma análoga, también se incluye en la definición de antígeno del presente documento un oligonucleótido o polinucleótido que expresa un antígeno o determinante antigénico *in vivo*, tal como en terapia génica y en aplicaciones de inmunización con ADN.

Por lo tanto, a efectos de la presente invención, los antígenos pueden proceder de cualquiera de los diversos virus, bacterias, parásitos, hongos y otros microbios, así como de cualquiera de los diversos antígenos tumorales. Los antígenos también incluyen ácidos nucleicos que expresan un antígeno o determinante antigénico *in vivo*. A fin de proporcionar algunos ejemplos específicos, los antígenos pueden ser proteínas de o procedentes de la familia de virus del herpes, incluyendo proteínas procedentes de los tipos 1 y 2 del virus del herpes simple (VHS), tales como las glucoproteínas gB, gD y gH de VHS-1 y VHS-2; proteínas procedentes de citomegalovirus (CMV), incluyendo gB y gH de CMV; proteínas procedentes de la familia de virus de la hepatitis, incluyendo el virus de la hepatitis A (VHA),

virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis delta (VHD), virus de la hepatitis E (VHE) y virus de la hepatitis G (VHG); proteínas, incluyendo las proteínas de la envuelta gp120, gp160, gp41, p24gag y p55gag, procedentes del VIH, incluyendo miembros de los diversos subtipos genéticos de aislados del VIH, VIH_{IIIb}, VIH_{SF2}, VIH_{LAV}, VIH_{LAI}, VIH_{MN}, VIH-I_{CM235}, VIH-I_{USA4}, HIV-2; proteínas procedentes del virus de la inmunodeficiencia de simio (VIS); y proteínas procedentes de *Neisseria meningitidis* (A, B, C, Y), *Hemophilus influenza* de tipo B (HIB), *Helicobacter pylori*; seroalbúmina humana y ovoalbúmina, entre muchas otras.

Una composición inmunogénica que contiene un antígeno de acuerdo con la presente invención presente "inmunogenicidad potenciada" cuando posee una mayor capacidad de desencadenar una respuesta inmunitaria que la respuesta inmunitaria desencadenada por una cantidad equivalente del antígeno administrada usando un sistema de suministro diferente, por ejemplo, en la que el antígeno se administra en forma de una proteína soluble. Por lo tanto, una composición inmunogénica o de vacuna puede mostrar una "inmunogenicidad potenciada" debido a que el antígeno tiene una inmunogenicidad más fuerte o debido a que se necesita una dosis más baja o menos dosis de antígeno para lograr una respuesta inmunitaria en el sujeto al que se administra el antígeno. Dicha inmunogenicidad potenciada puede determinarse administrando la composición antigénica y controles de antígeno a animales y comparando los títulos de anticuerpo y/o la inmunogenicidad mediada por células contra los dos usando ensayos convencionales descritos en el presente documento.

El término "adyuvante" o la expresión "adyuvante inmunológico" se refiere a cualquier sustancia que ayude a o modifique la acción de un antígeno en el sistema inmunitario. Los adyuvantes pueden potenciar la inmunidad humorla y/o celular.

El término "excipiente" se refiere a cualquier sustancia esencialmente accesoria que pueda estar presente en la forma de dosificación terminada. Por ejemplo, el término "excipiente" incluye vehículos, aglutinantes, disgregantes, cargas (diluyentes), agentes de suspensión/dispersión y similares.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "construcción de vector" se refiere generalmente a cualquier montaje que sea capaz de dirigir la expresión de una secuencia de ácido nucleico o un gen de interés. Una "construcción de vector de ADN" se refiere a una molécula de ADN que es capaz de dirigir la expresión de una secuencia de ácido nucleico o un gen de interés. Un tipo específico de construcción de vector de ADN es un plásmido, que es una molécula de ADN episómica circular capaz de replicarse de manera autónoma dentro de una célula hospedadora. Normalmente, un plásmido es un bucle de ADN bicatenario circular en el que pueden ligarse segmentos de ADN adicionales. Un tipo de plásmido específico que se conoce bien en la técnica es pCMV. Se conocen otras construcciones de vector de ADN, que están basadas en virus de ARN. Estas construcciones de vector de ADN comprenden normalmente un promotor que funciona en una célula eucariota, en dirección 5' de una secuencia de ADNc para la cual el producto de transcripción es una construcción de vector de ARN (por ejemplo, un replicón de vector de ARN de alfavirus) y una región de terminación 3'. Otros ejemplos de construcciones de vector incluyen construcciones de vector de ADN (por ejemplo, construcciones de vector de alfavirus) y similares. Tal como se usa en el presente documento, "construcción de vector de ARN", "replicón de vector de ARN" y "replicón" se refieren a una molécula de ARN que es capaz de dirigir su propia amplificación o autorreplicación *in vivo*, típicamente dentro de una célula diana. La construcción de vector de ARN se usa directamente, sin necesidad de introducir el ADN en una célula y de transportarlo al núcleo donde se produciría la transcripción. Al usar el vector de ARN para su suministro directo al citoplasma de la célula hospedadora, la replicación y la traducción autónoma de la secuencia de ácido nucleico heteróloga se produce de manera eficiente.

Los nombres de compuestos proporcionados en el presente documento se obtuvieron usando ChemDraw Ultra 10.0 (CambridgeSoft®) o JChem, versión 5.0.3 (ChemAxon).

A. GENERAL

En el presente documento se describen composiciones inmunogénicas que comprenden (a) un primer antígeno, (b) partículas poliméricas que comprenden uno o más tipos de polímeros y (c) un compuesto de benzonaftiridina.

En algunas realizaciones, el primer antígeno es un organismo patógeno neutralizado o vivo (por ejemplo, atenuado o inactivado). En algunas realizaciones, el primer antígeno es un antígeno que contiene polipéptido (por ejemplo, proteínas de longitud completa, fragmentos de proteína, etc.). En algunas realizaciones, el primer antígeno es un antígeno que contiene polisacárido (por ejemplo, un polisacárido capsular, un conjugado proteico de polisacárido-proteína, etc.). En algunas realizaciones, el primer antígeno es un antígeno que contiene polinucleótido (por ejemplo, un polinucleótido que está unido a una secuencia regladora que controla la expresión del polinucleótido, etc.).

Las composiciones inmunogénicas de acuerdo con la invención también pueden usarse en procedimientos para desencadenar una respuesta inmunitaria, por ejemplo, una respuesta de linfocitos T citotóxicos (CTL), una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos o ambas, en un sujeto vertebrado, que comprenden administrar al sujeto vertebrado la composición inmunogénica.

En algunas realizaciones, las composiciones inmunogénicas de la invención se usan en una vacuna inyectable para tratar, por ejemplo, un patógeno o tumor.

Las composiciones inmunogénicas de acuerdo con la invención también pueden prepararse en varias formas diferentes.

La presente invención también proporciona kits para preparar composiciones inmunogénicas. Los kits también pueden comprender, por ejemplo, un primer recipiente que comprende un antígeno y un segundo recipiente que comprende partículas poliméricas y un compuesto de benzonaftridina. Los kits también comprenden, por ejemplo, un primer recipiente que comprende un antígeno, un segundo recipiente que comprende partículas poliméricas y un tercero recipiente que comprende un compuesto de benzonaftridina.

En algunas realizaciones, las composiciones inmunogénicas de la invención pueden comprender además uno o más componentes complementarios.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además un segundo antígeno. Al igual que el primer antígeno, el segundo antígeno puede ser, por ejemplo, un organismo patógeno neutralizado o vivo, un antígeno que contiene polipéptido, un antígeno que contiene polisacárido, un antígeno que contiene polinucleótido y similares. En algunas realizaciones, las composiciones inmunogénicas de la invención pueden comprender además 2, 3, 4 o más antígenos.

15 C. COMPUESTOS DE BENZONAFTIRIDINA

Cada uno de los grupos haloalcoxi C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈ de R⁴ y R⁵ se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -NO₂, -R⁷, -OR⁸, -C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -N(R⁹)₂, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -C(O)N(R⁹)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁹)₂, y -NR⁹S(O)₂R⁸;

20 o R³ y R⁴, o R⁴ y R⁵, cuando están presentes en átomos de anillo adyacentes, opcionalmente pueden enlazarse entre sí para formar un anillo de 5-6 miembros, en el que el anillo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con R⁷;

cada L se selecciona independientemente entre un enlace, -(O(CH₂)_m), alquilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆ y alquinileno C₂-C₆, en los que cada uno de alquilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆ y alquinileno C₂-C₆ de L se sustituye de manera opcional con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -R⁸, -OR⁸, -N(R⁹)₂, P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂ y -OP(O)(OR¹⁰)₂;

25 R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y heterocicloalquilo C₃-C₈, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y heterocicloalquilo C₃-C₈ de R⁷ se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 grupos R¹³;

30 cada R⁸ se selecciona independientemente entre H, -CH(R¹⁰)₂, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₂-C₈, hidroxialquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₂-C₈, hidroxialquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆ de R⁸ se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CN, R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)N(R⁹)₂, -C(O)OR¹¹, -NR⁹C(O)R¹¹, -NR⁹R¹⁰, -NR¹¹R¹², -N(R⁹)₂, -OR⁹, -OR¹⁰, -C(O)NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹OH, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -P(O)(OR¹¹)₂ y -OP(O)(OR¹¹)₂;

35 cada R⁹ se selecciona independientemente entre H, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆ o cada R⁹ es independientemente un alquilo C₁-C₆ que junto con N se unen para formar un heterocicloalquilo C₃-C₈, en el que el anillo heterocicloalquilo C₃-C₈ contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S y en el que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₃-C₈ de R⁹ se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CN, R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹OH, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -P(O)(OR¹¹)₂ y -OP(O)(OR¹¹)₂;

40 cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre arilo, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈ y heteroarilo, en los que los grupos arilo, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈ y heteroarilo se sustituyen de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R⁸, -OR⁸, -LR⁹, -LOR⁹, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹CO₂R⁸, -CO₂R⁸, -C(O)R⁸ y -C(O)N(R⁹)₂;

45 R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈ de R¹¹ y R¹² se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, R⁸, -OR⁸, -C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -N(R⁹)₂, -NR⁸C(O)R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -C(O)N(R⁹)₂, heterocicloalquilo C₃-C₈, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁹)₂, -NR⁹S(O)₂R⁸, haloalquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆;

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

55 cada R¹³ se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, -LR⁹, -LOR⁹, -OLR⁹, -LR¹⁰, -LOR¹⁰, -OLR¹⁰, -LR⁸, -LOR⁸, -OLR⁸, -LSR⁸, -LSR¹⁰, -LC(O)R⁸, -OLC(O)R⁸, -LC(O)OR⁸, -LC(O)R¹⁰, -LOC(O)OR⁸, -LC(O)NPR¹¹, -LC(O)NR⁹R⁸, -LN(R⁹)₂, -LNR⁹R⁸, -LNR⁹R¹⁰, -L=NOH, -LC(O)N(R⁹)₂, -LS(O)R⁸, -LS(O)R⁸, -LC(O)NR⁸OH, -LNR⁹C(O)R⁸, -LNR⁹C(O)OR⁸, -LS(O)N(R⁹)₂, -OLS(O)N(R⁹)₂, -LNR⁹S(O)₂R⁸, -LC(O)NR⁹LN(R⁹)₂, -LP(O)(OR⁸)₂,

-LOP(O)(OR⁸)₂, -LP(O)(OR¹⁰)₂ y -OLP(O)(OR¹⁰)₂;

el anillo A es un arilo o un heteroarilo, en el que los grupos arilo y heteroarilo del anillo A se sustituyen opcionalmente con de 1 a 3 grupos R^A, en los que cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, -R⁸, -R⁷, -OR⁷, -OR⁸, -R¹⁰, -SR⁸, -NO₂, -CN, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹C(S)R⁸, -NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹C(S)N(R⁹)₂, -NR⁹CO₂R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹NR⁹CO₂R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -C(O)CH₂C(O)R⁸, -CO₂R⁸, -(CH₂)_nCO₂R⁸, -C(O)R⁸, -C(S)R⁸, -C(O)N(R⁹)₂, -C(S)N(R⁹)₂, -OC(O)N(R⁹)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)N(OR⁸)₂, -C(NOR⁸)R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₃R⁸, -SO₂N(R⁹)₂, -S(O)R⁸, -NR⁹SO₂N(R⁹)₂, -NR⁹SO₂R⁸, -P(O)OR⁸, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -N(OR⁸)R⁸, -CH=CHCO₂R⁸, -C(=NH)-N(R⁹)₂ y -(CH₂)_nNHC(O)R⁸, o dos sustituyentes R^A adyacentes en el anillo A forman un anillo de 5-6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos como miembros del anillo;

5 n es, independientemente en cada caso, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
 10 cada m se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y t
 15 es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I), el anillo A se selecciona entre fenilo, naftilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo y antracenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 grupos R^A, en los que cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, -R⁸, -R⁷, -OR⁷, -OR⁸, -R¹⁰, -SR⁸, -NO₂, -CN, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹C(S)R⁸, -NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹C(S)N(R⁹)₂, -NR⁹CO₂R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹NR⁹CO₂R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -C(O)CH₂C(O)R⁸, -CO₂R⁸, -(CH₂)_nCO₂R⁸, -C(O)R⁸, -C(S)R⁸, -C(O)N(R⁹)₂, -C(S)N(R⁹)₂, -OC(O)N(R⁹)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)N(OR⁸)₂, -C(NOR⁸)R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₃R⁸, -SO₂N(R⁹)₂, -S(O)R⁸, -NR⁹SO₂N(R⁹)₂, -NR⁹SO₂R⁸, -P(O)OR⁸, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -N(OR⁸)R⁸, -CH=CHCO₂R⁸, -C(=NH)-N(R⁹)₂ y -(CH₂)_nNHC(O)R⁸.

En otras realizaciones de los compuestos de Fórmula (I), el anillo A es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 grupos R^A, en los que cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, -R⁸, -R⁷, -OR⁷, -OR⁸, -R¹⁰, -SR⁸, -NO₂, -CN, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹C(S)R⁸, -NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹CO₂R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹NR⁹CO₂R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -C(O)CH₂C(O)R⁸, -CO₂R⁸, -(CH₂)_nCO₂R⁸, -C(O)R⁸, -C(S)R⁸, -C(O)N(R⁹)₂, -C(S)N(R⁹)₂, -OC(O)N(R⁹)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)N(OR⁸)₂, -C(NOR⁸)R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₃R⁸, -SO₂N(R⁹)₂, -S(O)R⁸, -NR⁹SO₂N(R⁹)₂, -NR⁹SO₂R⁸, -P(O)OR⁸, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -N(OR⁸)R⁸, -CH=CHCO₂R⁸, -C(=NH)-N(R⁹)₂ y -(CH₂)_nNHC(O)R⁸.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I), el anillo A se selecciona entre benzofuranilo, benzofurazanilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzazepinilo, benzoimidazolilo, benzotriopiranilo, benzo[1,3]dioxol, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, cinnolinilo, furazanilo, furilo, furopiridinilo, imidazolilo, indolilo, indolizinilo, indolin-2-ona, indazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,8-naftiridinilo, oxazolilo, oxaindolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, pteridinilo, purinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinazolinilo, 4H-quinolizinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 grupos R^A, en los que cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, -R⁸, -R⁷, -OR⁷, -OR⁸, -R¹⁰, -SR⁸, -NO₂, -CN, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹C(S)R⁸, -NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹C(S)N(R⁹)₂, -NR⁹CO₂R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹NR⁹CO₂R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -C(O)CH₂C(O)R⁸, -CO₂R⁸, -(CH₂)_nCO₂R⁸, -C(O)R⁸, -C(S)R⁸, -C(O)N(R⁹)₂, -C(S)N(R⁹)₂, -OC(O)N(R⁹)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)N(OR⁸)₂, -C(NOR⁸)R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₃R⁸, -SO₂N(R⁹)₂, -S(O)R⁸, -NR⁹SO₂N(R⁹)₂, -NR⁹SO₂R⁸, -P(O)OR⁸, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -N(OR⁸)R⁸, -CH=CHCO₂R⁸, -C(=NH)-N(R⁹)₂ y -(CH₂)_nNHC(O)R⁸.

En otras realizaciones de los compuestos de Fórmula (I), el anillo A se selecciona entre piridilo, benzo[1,3]dioxol, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo o indolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 grupos R^A, en los que cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, -R⁸, -R⁷, -OR⁷, -OR⁸, -R¹⁰, -SR⁸, -NO₂, -CN, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹C(S)R⁸, -NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹C(S)N(R⁹)₂, -NR⁹CO₂R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹NR⁹CO₂R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -C(O)CH₂C(O)R⁸, -CO₂R⁸, -(CH₂)_nCO₂R⁸, -C(O)R⁸, -C(S)R⁸, -C(O)N(R⁹)₂, -C(S)N(R⁹)₂, -OC(O)N(R⁹)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)N(OR⁸)₂, -C(NOR⁸)R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₃R⁸, -SO₂N(R⁹)₂, -S(O)R⁸, -NR⁹SO₂N(R⁹)₂, -NR⁹SO₂R⁸, -P(O)OR⁸, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -N(OR⁸)R⁸, -CH=CHCO₂R⁸, -C(=NH)-N(R⁹)₂ y -(CH₂)_nNHC(O)R⁸.

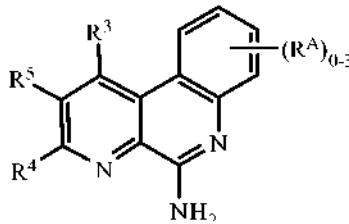
En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I), el anillo A se selecciona entre fenilo, tienilo y piridilo, y en otras realizaciones dichos grupos fenilo, tienilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos R^A, en los que cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, -R⁸, -R⁷, -OR⁷, -OR⁸, -R¹⁰, -SR⁸, -NO₂, -CN, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹C(S)R⁸, -NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹C(S)N(R⁹)₂, -NR⁹CO₂R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹NR⁹CO₂R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -C(O)CH₂C(O)R⁸, -CO₂R⁸, -(CH₂)_nCO₂R⁸, -C(O)R⁸, -C(S)R⁸, -C(O)N(R⁹)₂, -C(S)N(R⁹)₂, -OC(O)N(R⁹)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)N(OR⁸)₂, -C(NOR⁸)R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₃R⁸, -SO₂N(R⁹)₂, -S(O)R⁸, -NR⁹SO₂N(R⁹)₂, -NR⁹SO₂R⁸, -P(O)OR⁸, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -N(OR⁸)R⁸, -CH=CHCO₂R⁸, -C(=NH)-N(R⁹)₂ y -(CH₂)_nNHC(O)R⁸.

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

$S(O)_3R^8$, $-SO_2N(R^9)_2$, $-S(O)R^8$, $-NR^9SO_2N(R^9)_2$, $-NR^9SO_2R^8$, $-P(O)OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, $-OP(O)(OR^{10})_2$, $-N(OR^8)R^8$, $-CH=CHCO_2R^8$, $-C(=NH)-N(R^9)_2$ y $-(CH_2)_nNHC(O)R^8$.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I), el anillo A es un piridilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos R^A , en los que cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, $-R^8$, $-R^7$, $-OR^7$, $-OR^8$, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-SR^8$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^9)_2$, $-NR^9C(O)R^8$, $-NR^9C(S)R^8$, $-NR^9C(O)N(R^9)_2$, $-NR^9C(S)N(R^9)_2$, $-NR^9CO_2R^8$, $-NR^9NR^9C(O)R^8$, $-NR^9NR^9C(O)N(R^9)_2$, $-NR^9NR^9CO_2R^8$, $-C(O)C(O)R^8$, $-C(O)CH_2C(O)R^8$, $-CO_2R^8$, $-(CH_2)_nCO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(S)R^8$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-C(S)N(R^9)_2$, $-OC(O)N(R^9)_2$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)N(OR^8)R^8$, $-C(NOR^8)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_3R^8$, $-SO_2N(R^9)_2$, $-S(O)R^8$, $-NR^9SO_2N(R^9)_2$, $-NR^9SO_2R^8$, $-P(O)OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, $-OP(O)(OR^{10})_2$, $-N(OR^8)R^8$, $-CH=CHCO_2R^8$, $-C(=NH)-N(R^9)_2$ y $-(CH_2)_nNHC(O)R^8$.

10 En determinadas realizaciones los compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), derivados de N-óxido, derivados de profármacos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, tienen una estructura de Fórmula (II),



Fórmula (II).

15 en la que:

R^3 es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo C₃-C₈ de R^3 se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-CN$, $-R^7$, $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^9)_2$ y $-NR^9S(O)_2R^8$;

20 cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre H, halógeno, $-C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^9)_2$, $-NHN(R^9)_2$, $-SR^7$, $-(CH_2)_nOR^7$, $-(CH_2)_nR^7$, $-LR^8$, $-LR^{10}$, $-OLR^8$, $-OLR^{10}$, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈ de R^4 y R^5 se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$, $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, $-OP(O)(OR^{10})_2$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^9)_2$ y $-NR^9S(O)_2R^8$;

25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 o R^3 y R^4 , o R^4 y R^5 , cuando están presentes en átomos de anillo adyacentes, opcionalmente pueden enlazarse entre sí para formar un anillo de 5-6 miembros, en el que el anillo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con R^7 ;

cada L se selecciona independientemente entre un enlace, $-(O(CH_2)_m)_l$, alquilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆ y alquinileno C₂-C₆, en los que cada uno de alquilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆ y alquinileno C₂-C₆ de L se sustituye de manera opcional con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-R^8$, $-OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$ y $-OP(O)(OR^{10})_2$;

R^7 se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y heterocicloalquilo C₃-C₈, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y heterocicloalquilo C₃-C₈ de R^7 se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 grupos R^{13} , y cada R^{13} se selecciona independientemente entre halógeno, $-CN$, $-LR^9$, $-LOR^9$, $-OLR^9$, $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-OLR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-OLR^8$, $-LSR^8$, $-LSR^{10}$, $-LC(O)R^8$, $-OLC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-OLC(O)OR^8$, $-LC(O)NR^9R^{11}$, $-LC(O)NR^9R^{11}$, $-LN(R^9)_2$, $-LNR^9R^8$, $-LNR^9R^{10}$, $-LC(O)N(R^9)_2$, $-LS(O)_2R^8$, $-LS(O)_2R^8$, $-LC(O)NR^9OH$, $-LNR^9C(O)R^8$, $-LNR^9C(O)OR^8$, $-LS(O)_2N(R^9)_2$, $-OLS(O)_2N(R^9)_2$, $-LNR^9S(O)_2R^8$, $-LC(O)NR^9LN(R^9)_2$, $-LP(O)(OR^8)_2$, $-LOP(O)(OR^8)_2$, $-LP(O)(OR^{10})_2$ y $-OLP(O)(OR^{10})_2$;

cada R^8 se selecciona independientemente entre H, $-CH(R^{10})_2$, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₂-C₈, hidroxialquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₂-C₈, cada uno de los grupos hidroxialquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆ de R^8 se sustituyen opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-CN$, R^{11} , $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-N(R^9)_2$, $-OR^9$, $-OR^{10}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-C(O)NR^{11}OH$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$,

5 -S(O)₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -P(O)(OR¹¹)₂, y -OP(O)(OR¹¹)₂; cada R⁹ se selecciona independientemente entre H, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆, o cada R⁹ es independientemente un alquilo C₁-C₆ que junto con N se unen para formar un heterocicloalquilo C₃-C₈, en el que el anillo heterocicloalquilo C₃-C₈ contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S y en el que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₃-C₈ de R⁹ se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CN, R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹OH, -S(O)₂R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -P(O)(OR¹¹)₂, y -OP(O)(OR¹¹)₂; cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre arilo, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈ y heteroarilo, en los que los grupos arilo, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈ y heteroarilo se sustituyen de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R⁸, -OR⁸, -LR⁹, -LOR⁹, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹CO₂R⁸, -CO₂R⁸, -C(O)R⁸ y -C(O)N(R⁹)₂; R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈ de R¹¹ y R¹² se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, R⁸, -OR⁸, -C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -N(R⁹)₂, -NR⁸C(O)R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -C(O)N(R⁹)₂, heterocicloalquilo C₃-C₈, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁹)₂, -NR⁹S(O)₂R⁸, haloalquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆; o R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ y tomados junto con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S; cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, -R⁸, -R⁷, -OR⁷, -OR⁸, -R¹⁰, -OR¹⁰, -SR⁸, -NO₂, -CN, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹C(S)R⁸, -NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹C(S)N(R⁹)₂, -NR⁹CO₂R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹NR⁹CO₂R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -C(O)CH₂C(O)R⁸, -CO₂R⁸, -(CH₂)_nCO₂R⁸, -C(O)R⁸, -C(S)R⁸, -C(O)N(R⁹)₂, -C(S)N(R⁹)₂, -OC(O)N(R⁹)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)N(OR⁸)R⁸, -C(NOR⁸)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₃R⁸, -SO₂N(R⁹)₂, -S(O)R⁸, -NR⁹SO₂N(R⁹)₂, -NR⁹SO₂R⁸, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -N(OR⁸)R⁸, -CH=CHCO₂R⁸, -C(=NH)-N(R⁹)₂ y -(CH₂)_nNHC(O)R⁸; o dos sustituyentes R^A adyacentes forman un anillo de 5-6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos como miembros del anillo; n es, independientemente en cada caso, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; t es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

10 cada m se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6 y t es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

15

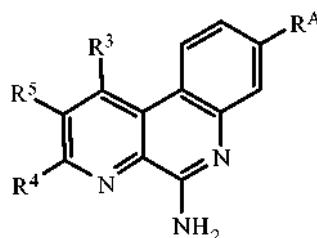
20

25

30

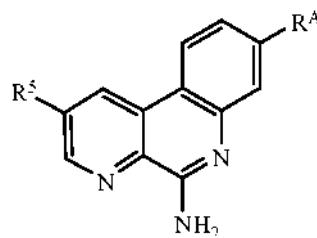
35

En determinadas realizaciones los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), o las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), derivados de N-óxido, derivados de profármacos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, tienen una estructura de Fórmula (III),



Fórmula (III).

40 En determinadas realizaciones los compuestos de Fórmula (I)-(III), o las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), derivados de N-óxido, derivados de profármacos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, tienen una estructura de Fórmula (IV),



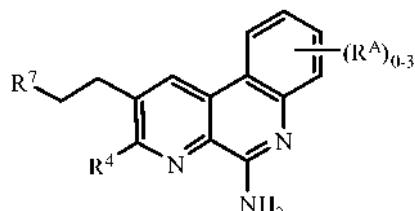
Fórmula (IV).

45 En determinadas realizaciones de compuestos de las Fórmulas (I)-(IV), R⁴ y R⁵, cuando están presentes, se seleccionan independientemente entre H, halógeno, -C(O)OR⁷, -C(O)R⁷, -C(O)N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)R¹², -N(R⁹)₂

-NHN(R⁹)₂, -SR⁷, -(CH₂)_nOR⁷, -(CH₂)_nR⁷, -LR⁸, -LR¹⁰, -OLR⁸, -OLR¹⁰, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo C₃-C₈ de R⁴ y R⁵

5 se sustituyen opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, =O, -NO₂, -R⁷, -OR⁸, -C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -N(R⁹)₂, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -C(O)N(R⁹)₂, -Si(R⁸)₃, -S(O)₂R⁸, -S(O)N(R⁹)₂ y -NR⁹S(O)₂R⁸, y en los que cada uno de los grupos arilo y heteroarilo de R⁴ y R⁵ se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -R⁷, -OR⁸, -C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -N(R⁹)₂, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -C(O)N(R⁹)₂, -Si(R⁸)₃, -S(O)₂R⁸, -S(O)N(R⁹)₂ y -NR⁹S(O)₂R⁸.

10 En determinadas realizaciones los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), derivados de N-óxido, derivados de profármacos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, tienen una estructura de Fórmula (V),



15

Fórmula (V).

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (V), R⁴ se selecciona entre H, halógeno, -C(O)OR⁷, -C(O)R⁷, -C(O)N(R¹¹R¹²), -N(R¹¹R¹²)₂, -NHN(R⁹)₂, -SR⁷, -(CH₂)_nOR⁷, -(CH₂)_nR⁷, -LR⁸, -LR¹⁰, -OLR⁸, -OLR¹⁰, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo C₃-C₈ de R⁴ se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, =O, -NO₂, -R⁷, -OR⁸, -C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -N(R⁹)₂, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -C(O)N(R⁹)₂, -Si(R⁸)₃, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)N(R⁹)₂ y -NR⁹S(O)₂R⁸, y

20 en los que cada uno de los grupos arilo y heteroarilo de R⁴ se sustituyen opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -R⁷, -OR⁸, -C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -N(R⁹)₂, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -C(O)N(R⁹)₂, -Si(R⁸)₃, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)N(R⁹)₂ y -NR⁹S(O)₂R⁸.

25 En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I)-(V), R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y heterocicloalquilo C₃-C₈ de R⁷ se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 grupos R¹³ y cada R¹³ se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, =O, -LR⁹, -LOR⁹, -OLR⁹, -LR¹⁰, -LOR¹⁰, -OLR¹⁰, -LR⁸, -LOR⁸, -OLR⁸, -LSR¹⁰, -LSR⁸, -LC(O)R⁸, -OLC(O)R⁸, -LC(O)OR⁸, -LC(O)R¹⁰, -LOC(O)OR⁸, -LC(O)NR⁹R¹¹, -LC(O)NR⁹R⁸, -LN(R⁹)₂, -LNR⁹R⁸, -LNR⁹R¹⁰, -LC(O)N(R⁹)₂, -LS(O)R⁸, -LS(O)R¹⁰, -LC(O)NR⁸OH, -LNR⁹C(O)R⁸, -LNR⁹C(O)OR⁸, -LC(=N-OR⁸)R⁸, -LC(=NH)-NHOR⁸, -NHC(=NH)NH₂, -LS(O)N(R⁹)₂, -OLS(O)N(R⁹)₂, -LNR⁹S(O)₂R⁸, -LC(O)NR⁹LN(R⁹)₂, -LP(O)(OR⁸)₂, -LOP(O)(OR⁸)₂, -LP(O)(OR¹⁰)₂ y -OLP(O)(OR¹⁰)₂.

30 En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I)-(V), R⁷ es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos R¹³ y cada R¹³ se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, -LR⁹, -LOR⁹, -OLR⁹, -LR¹⁰, -LOR¹⁰, -OLR¹⁰, -LR⁸, -LOR⁸, -OLR⁸, -LSR¹⁰, -LSR⁸, -LC(O)R⁸, -OLC(O)R⁸, -LC(O)OR⁸, -LC(O)R¹⁰, -LOC(O)OR⁸, -LC(O)NR⁹R¹¹, -LC(O)NR⁹R⁸, -LN(R⁹)₂, -LNR⁹R⁸, -LNR⁹R¹⁰, -LC(O)N(R⁹)₂, -LS(O)R⁸, -LS(O)R¹⁰, -LC(O)NR⁸OH, -LNR⁹C(O)R⁸, -LNR⁹C(O)OR⁸, -LC(=N-OR⁸)R⁸, -LC(=NH)-NHOR⁸, -NHC(=NH)NH₂, -LS(O)N(R⁹)₂, -OLS(O)N(R⁹)₂, -LNR⁹S(O)₂R⁸, -LC(O)NR⁹LN(R⁹)₂, -LP(O)(OR⁸)₂, -LOP(O)(OR⁸)₂, -LP(O)(OR¹⁰)₂ y -OLP(O)(OR¹⁰)₂.

35 En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I)-(V), R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈, y cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈ se sustituye opcionalmente con de 1-3 grupos R¹³ y cada R¹³ se selecciona independientemente entre halógeno, haloalquilo C₁-C₆, =O, LR⁸, LR⁹, OLR⁸ y -LOR⁸.

40 En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I)-(V), R⁷ es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con de 1-3 grupos R¹³.

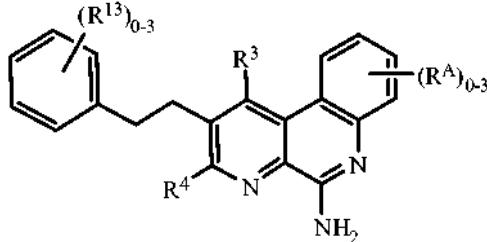
45 En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I)-(V), R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈, y cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo C₃-C₈ se sustituye opcionalmente con de 1-3 grupos R¹³ y cada R¹³ se selecciona independientemente entre halógeno, haloalquilo C₁-C₆, =O, LR⁸, LR⁹, OLR⁸ y -LOR⁸.

50 En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I)-(V), R⁷ es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R¹³.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I)-(V), cada R^{13} se selecciona independientemente entre halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , LR^8 , OLR^8 , LR^9 , OLR^9 , LR^{10} , OLR^{10} y $-LOR^8$.

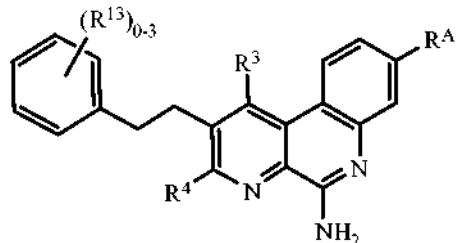
En determinadas realizaciones los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (V) o las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), derivados de

- 5 N-óxido, derivados de profármacos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, tienen una estructura de Fórmula (XV),



Fórmula (VI).

10 En determinadas realizaciones los compuestos de las Fórmulas (I)-(VI) o las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), derivados de N-óxido, derivados de profármacos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, tienen una estructura de Fórmula (VII),



Fórmula (VII).

- 15 En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), R^3 es H.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VI) y Fórmula (VII), R^3 es H y R^4 se selecciona entre H, halógeno, $-C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^{11}R^{12})$, $-N(R^9_2)$, $-N(R^9_2)OR^7$, $-SR^7$, $-(CH_2)_nOR^7$, $-(CH_2)_nR^7$, $-LR^8$, $-LR^{10}$, $-OLR^8$, $-OLR^{10}$, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8 y heterocicloalquilo C_3-C_8 , en los que cada uno de los

- 20 grupos alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo C_3-C_8 de R^4 se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes

seleccionados independientemente entre halógeno, $-CN$, $=O$, $-NO_2$, $-R^7$, $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-N(R^9_2)$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, $-OP(O)(OR^{10})_2$, $-C(O)N(R^9_2)$, $-Si(R^8)_3$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2N(R^9_2)$, y $-NR^8S(O)_2R^8$, y en los que cada uno de los grupos arilo y heteroarilo de R^4 se sustituyen

- 25 opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-CN$, $-R^7$, $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-N(R^9_2)$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, $-OP(O)(OR^{10})_2$, $-C(O)N(R^9_2)$, $-Si(R^8)_3$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2N(R^9_2)$ y $-NR^8S(O)_2R^8$.

En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), R^7 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 y heterocicloalquilo C_3-C_8 , en los que cada uno de los grupos alquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 y heterocicloalquilo C_3-C_8 de R^7 se selecciona opcionalmente con de 1 a 3 grupos R^{13} .

- 30 En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), cada R^{13} se selecciona independientemente entre halógeno, $-CN$, $-LR^9$, $-LOR^9$, $-OLR^9$, $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-OLR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-OLR^8$, $-LSR^8$, $-LSR^{10}$, $-LC(O)R^8$, $-OLC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-LC(O)R^{10}$, $-LOC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-LC(O)NR^9R^{11}$, $-LC(O)NR^9R^8$, $-LN(R^9_2)$, $-LNR^9R^8$, $-LNR^9R^{10}$, $-LC(O)N(R^9_2)$, $-LS(O)_2R^8$, $-LS(O)R^8$, $-LC(O)NR^8OH$, $-LNR^9C(O)R^8$, $-LNR^9C(O)OR^8$, $-LS(O)_2N(R^9_2)$, $-OLS(O)_2N(R^9_2)$, $-LNR^9S(O)_2R^8$, $-LP(O)(OR^8)_2$, $-LC(O)NR^9LN(R^9_2)$, $-LOP(O)(OR^8)_2$, $-LP(O)(OR^{10})_2$ y $-OLP(O)(OR^{10})_2$; y cada L se selecciona independientemente entre un enlace, $-(O(CH_2)_m)-$, alquilo C_1-C_6 , alquenileno C_2-C_6 y alquinileno C_2-C_6 , en los que cada uno de alquilo C_1-C_6 , alquenileno C_2-C_6 y alquinileno C_2-C_6 de

- 40 L se sustituye de manera opcional con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-R^8$, $-OR^8$, $-N(R^9_2)$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$ y $-OP(O)(OR^{10})_2$.

En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), cada R^{13} se selecciona independientemente entre halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , LR^{10} , LOR^{10} , LR^8 , $-LOR^8$, LR^9 , OLR^9 , $-LSR^8$, LSR^{10} , $-LC(O)OR^8$, $-LN(R^9)_2$, $-LC(O)N(R^9)_2$, $-LS(O)_2R^8$, $-LS(O)R^8$, $-LP(O)(OR^8)_2$, $-OLP(O)(OR^8)_2$, $-LP(O)(OR^{10})_2$ y $-OLP(O)(OR^{10})_2$.

5 En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), cada R^{13} se selecciona independientemente entre halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , LR^8 , OLR^8 , LR^9 , OLR^9 , LR^{10} , OLR^{10} y $-LOR^8$.

En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), cada L se selecciona independientemente entre un enlace, $-(O(CH_2)_m)_t$, alquilo C_1-C_6 , alquenileno C_2-C_6 y alquinileno C_2-C_6 , en los que cada uno de alquilo C_1-C_6 , alquenileno C_2-C_6 y alquinileno C_2-C_6 de L se sustituye de manera opcional con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-R^8$, $-OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$ y $-OP(O)(OR^{10})_2$.

10 En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), cada L se selecciona independientemente entre un enlace, $-(O(CH_2)_m)_t$ y alquilo C_1-C_6 , en los que el alquilo C_1-C_6 de L se sustituye de manera opcional con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-R^8$, $-OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$ y $-OP(O)(OR^{10})_2$.

15 En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), cada R^4 se selecciona entre H, halógeno y alquilo C_1-C_6 , en los que cada uno de los alquilo C_1-C_6 de R^4 se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$, $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, $-OP(O)(OR^{10})_2$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2N(R^9)_2$ y $-NR^9S(O)_2R^8$.

20 En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), cada R^8 se selecciona independientemente entre H, $-CH(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_2-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 , en los que cada uno de los grupos alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_2-C_8 , cada uno de los grupos hidroxialquilo C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 de R^8 se sustituyen opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-CN$, R^{11} , $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-N(R^9)_2$, $-OR^9$, $-OR^{10}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-C(O)NR^{11}OH$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-P(O)(OR^{11})_2$ y $-OP(O)(OR^{11})_2$.

25 En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), cada R^9 se selecciona independientemente entre H, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 , o cada R^9 es independientemente un alquilo C_1-C_6 que junto con N se unen para formar un heterocicloalquilo C_3-C_8 , en el que el anillo heterocicloalquilo C_3-C_8 contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S y en el que cada uno de los grupos alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_3-C_8 de R^9 se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-CN$, R^{11} , $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-C(O)NR^{11}OH$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-P(O)(OR^{11})_2$ y $-OP(O)(OR^{11})_2$.

30 En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), cada R^{10} se selecciona independientemente entre arilo, cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_3-C_8 y heteroarilo, en los que los grupos arilo, cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_3-C_8 y heteroarilo se sustituyen de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R^8$, $-OR^8$, $-LR^9$, $-LOR^9$, $-N(R^9)_2$, $-NR^9C(O)R^8$, $-NR^9CO_2R^8$, $-CO_2R^8$ y $-C(O)N(R^9)_2$.

35 En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8 y heterocicloalquilo C_3-C_8 , en los que cada uno de los grupos alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8 y heterocicloalquilo C_3-C_8 de R^{11} y R^{12} se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-CN$, R^8 , $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-NR^8C(O)R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^9)_2$, heterocicloalquilo C_3-C_8 , $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-NR^9S(O)_2R^8$, haloalquilo C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 , o cada uno de R^{11} y R^{12} es independientemente alquilo C_1-C_6 y tomado junto con el átomo N al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S.

40 En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), cada R^A se selecciona independientemente entre $-R^8$, $-R^7$, $-OR^7$, $-OR^8$, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-SR^8$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^9)_2$, $-NR^9C(O)R^8$, $-NR^9C(S)R^8$, $-NR^9C(O)N(R^9)_2$, $-NR^9C(S)N(R^9)_2$, $-NR^9CO_2R^8$, $-NR^9NR^9C(O)R^8$, $-NR^9NR^9C(O)N(R^9)_2$, $-NR^9NR^9CO_2R^8$, $-C(O)C(O)R^8$, $-C(O)CH_2C(O)R^8$, $-CO_2R^8$, $-(CH_2)_nCO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(S)R^8$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-C(S)N(R^9)_2$, $-OC(O)N(R^9)_2$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)N(OR^8)R^8$, $-C(NOR^8)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_3R^8$, $-SO_2N(R^9)_2$, $-S(O)R^8$, $-NR^9SO_2N(R^9)_2$, $-NR^9SO_2R^8$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^{10})_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, $-OP(O)(OR^{10})_2$, $-N(OR^8)R^8$, $-CH=CHCO_2R^8$, $-C(=NH)-N(R^9)_2$ y $-(CH_2)_nNHC(O)R^8$.

45 En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), cada R^{13} se selecciona entre $-LR^9$, $-LOR^9$, $-OLR^9$, $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-OLR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-OLR^8$, $-LSR^8$, $-LSR^{10}$, $-LC(O)R^8$, $-OLC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$,

-LC(O)R¹⁰, -LOC(O)OR⁸, -LC(O)NR⁹R¹¹, -LC(O)NR⁹R⁸, -LN(R⁹)₂, -LNR⁹R⁸ -LNR⁹R¹⁰, -LC(O)N(R⁹)₂, -LS(O)₂R⁸, -LS(O)R⁸, -LC(O)NR⁸OH, -LNR⁹C(O)R⁸, -LNR⁹C(O)OR⁸, -LS(O)₂N(R⁹)₂, -OLS(O)₂N(R⁹)₂, -LNR⁹S(O)₂R⁸, -LC(O)NR⁹LN(R⁹)₂, -LP(O)(OR⁸)₂, -LOP(O)(OR⁸)₂, -LP(O)(OR¹⁰)₂ y -OLP(O)(OR¹⁰)₂; y cada R^A se selecciona independientemente entre -R⁷, -OR⁷, -R⁸, -OR⁸, -R¹⁰, -OR¹⁰, -SR⁸, -N(R⁹)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)₃R⁸, -SO₂N(R⁹)₂, -S(O)R⁸, -NR⁹SO₂N(R⁹)₂, -CH=CHCO₂R⁸, (CH₂)_nCO₂R⁸, -NR⁹SO₂R⁸, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂ y -OP(O)(OR¹⁰)₂.

En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), cada L se selecciona independientemente entre un -(O(CH₂)_m)_t y alquilo C₁-C₆, en los que el alquilo C₁-C₆ de L se sustituye de manera opcional con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -R⁸, -OR⁸, -N(R⁹)₂, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂ y -OP(O)(OR¹⁰)₂.

En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), R^A es H o alquilo C₁-C₆.

En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), R^A es H, -CH₃ o -CH₂CH₃; y cada R¹³ se selecciona independientemente entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -OCH₃, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, F, Cl, Br, -CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -((O(CH₂)₂)₂OH, -O(CH₂)₂₋₄OH, -O(CH₂)₂₋₄(PO₃H₂), -O(CH₂)₂₋₄COOH, -O(CH₂)₂₋₄CH(CH₃)₂ y alquilo C₂-C₆ sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados entre -OH, -CH₃, -COOH, -COOCH₃, ciclopropilo, -O(CH₂)₂₋₄COOH, -O(CH₂)₂₋₄(PO₃H₂) y -COOCH₂CH₃.

En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), cada R⁸ se selecciona independientemente entre H, -CH(R¹⁰)₂, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₂-C₈, hidroxialquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆, en los que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₂-C₈, cada uno de los grupos hidroxialquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆ de R⁸ se sustituyen opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CN, R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)N(R⁹)₂, -C(O)OR¹¹, -NR⁹C(O)R¹¹, -NR⁹R¹⁰, -NR¹¹R¹², -N(R⁹)₂, -OR⁹, -OR¹⁰, -C(O)NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹OH, -S(O)R¹¹, -S(O)₂NR¹¹OH, -S(O)₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -P(O)(OR¹¹)₂ y -OP(O)(OR¹¹)₂.

En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), cada R⁸ se selecciona independientemente entre H, -CH(R¹⁰)₂ o alquilo C₁-C₈, en los que el alquilo C₁-C₈ de R⁸ se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CN, R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)N(R⁹)₂, -C(O)OR¹¹, -NR⁹C(O)R¹¹, -NR⁹R¹⁰, -NR¹¹R¹², -N(R⁹)₂, -OR⁹, -OR¹⁰, -C(O)NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹OH, -S(O)R¹¹, -S(O)₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -P(O)(OR¹¹)₂ y -OP(O)(OR¹¹)₂.

En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), R⁸ es H, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), R⁹ es H o alquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), R^A es H o -CH₃. En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), R⁴ es H.

En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), n es, independientemente en cada caso, 0, 1, 2 u 3. En determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), cada m se selecciona independientemente entre 1, 2 o 3 y en determinadas realizaciones de los compuestos de las Formulas (I)-(VII), t es 1, 2, 3, 4 o 5.

En determinadas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas (I)-(VII), R⁴, R^A y R¹³ se seleccionan independientemente entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -OCH₃, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, F, Cl, Br, -CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -((O(CH₂)₂)₂OH, -O(CH₂)₂₋₄OH, -O(CH₂)₂₋₄(PO₃H₂), -O(CH₂)₂₋₄COOH, -O(CH₂)₂₋₄CH(CH₃)₂, alquilo C₂-C₆ sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre -OH, -CH₃, ciclopropilo, -O(CH₂)₂₋₄COOH, -O(CH₂)₂₋₄(PO₃H₂), -COOH, COOCH₃ y -COOCH₂CH₃.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I)-Formula (VII), R⁷ es un anillo fenilo sustituido con de uno a tres grupos R¹³. En otras realización de los compuestos de Fórmulas (I)-(VII), R⁷ es un anillo fenilo sustituido con dos grupos R¹³ y los grupos R¹³ se seleccionan entre el grupo que consiste en -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -OCH₃, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, F, Cl, Br, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -((O(CH₂)₂)₂OH, -O(CH₂)₂₋₄OH, -O(CH₂)₂₋₄(PO₃H₂), -O(CH₂)₂₋₄COOH, -O(CH₂)₂₋₄CH(CH₃)₂, alquilo C₂-C₆ sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre -OH, -CH₃, ciclopropilo, -O(CH₂)₂₋₄COOH, -O(CH₂)₂₋₄(PO₃H₂), -COOH, -COOCH₃ y -COOCH₂CH₃.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I)-(VII), el compuesto se selecciona entre: 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzof[1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol; 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzof[1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzof[1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato de etilo; 2-(4-(dimetilamino)fenetil)-8-metilbenzof[1,7]naftiridin-5-amina y 2-(4-metoxifenetil)-8-metilbenzof[1,7]naftiridin-5-amina.

En determinadas realizaciones el compuesto de Fórmula (I) es 3-cloro-2-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(etoximetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-2-(2-ciclopropilvinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-2-(pent-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(5-

aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-2-metilbut-3-in-2-ol; 2-pentilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-2-(prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-2-(3-fenilprop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-ciclopropiletil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-2-metilbutan-2-ol; 2-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-fenilpropil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-etylbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-metilprop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-isobutilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-2-(2,4-difluoroestiril)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-2-(hex-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-2-(2-ciclohexilvinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; E)-2-(3-(trifluorometil)estiril)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-2-(3-metoxiestiril)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-8-metil-2-estirilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-ciclohexiletil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-(trifluorometil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,4-difluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-hexilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-etyl-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-3-carboxilato de metilo; 5-amino-N-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-3-carboxamida; (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-3-il)metanol; 8-fenilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-(etoximetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; benzo[f][1,7]naftiridin-3,5-diamina; benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo; ácido 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxílico; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de etilo; (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; ácido 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-3-carboxílico; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-3-carbaldehido; 2-(o-toliletinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(m-toliletinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(p-toliletinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-cloro-2-(etoximetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 9-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 10-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-9-carboxilato de etilo; ácido 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-9-carboxílico; 8-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 7-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-butoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-(benciloxi)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N³,N³-dimetilbenzo[f][1,7]naftiridin-3,5-diamina; N³-butilbenzo[f][1,7]naftiridin-3,5-diamina; 3-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-etylbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(trifluorometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(benciloxi)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-fenilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-2-(3-metoxiprop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-metoxipropil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(prop-1-en-2-il)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-isopropilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; pirido[3,2-f][1,7]naftiridin-6-amina; 8-metil-2-(naftalen-2-iletinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-naftalen-1-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-naftalen-2-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(naftalen-1-iletinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoico; ácido 3-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoico; 2-(3-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (3-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)metanol; 2-(4-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(trifluorometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-terc-butoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-ol; 2-(4-butilfenil)etinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-butilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(6-metoxinaftalen-2-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-butilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-propilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-trifluorometil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,5-dimetilfenetil)8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,5-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-propilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2,4,5-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-heptilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (Z)-2-(2-(bifenil-4-il)vinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-isobutoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-metoxietoxi)metoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(2-fenoxietoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-terc-butildimetilsiloxi)etoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-butoxi-2-metilfenetil)-N-butil-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(4-fenilbutoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(alilioxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(3-fenilpropoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(heptan-4-iloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(2-ciclohexiletoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-isopropoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(3,3-dimetilbutoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(terc-butildimetilsiloxi)etoxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-(2-(4-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-ilamino)propilfosfonato de dietilo; (E)-N-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)vinil)fenil)acetamida; N-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida; N-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida; 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzonitrilo; 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-aminoetil)-3-metilbenzamida; ácido 2-(4-(2-(5-amino-3-cloro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)acético; ácido (S)-2-(4-(2-(5-amino-3-cloro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)-4-metilpentanoico; 4-(2-(5-amino-3-cloro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida; 8-metil-2-(2-metil-4-(1H-tetrazol-5-

il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)-4-metilpentanoato de metilo; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)acetato de metilo; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)-4-metilpentanoico; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)acético; 6-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)hexan-1-ol; ácido 7-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)heptanoico; 11-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)undecan-1-ol; 2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)acetato de etilo; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propanoico; ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexanoico; 8-metil-2-(2-metil-4-(metiltio)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(hexiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-fenetoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-ciclobutoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(pentiloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(4-metilpentiloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-bromo-3-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-((tercbutildimetilsiloxi)etinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-((2-fluorofenil)etinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-((3-fluorofenil)etinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-((4-fluorofenil)etinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(tiofen-3-iletinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-etinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(tiofen-3-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-carboxilato de etilo; 5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-carboxilato de etilo; (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)metanol; 2-(3,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-cloro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-1-(3-fenilpropil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (Z)-2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)vinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (Z)-2-(4-metoxi-2-metilestiril)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,4-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,5-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(1-fenilvinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-fenilbutil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(1-feniletil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-benzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (Z)-2-(2-etoxivinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-etoxietil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(clorometil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-nitroetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)metil)malonato de dietilo; 2-(isopropilsulfonil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-((metoximatoxi)metil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-((metilamino)metil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo; 8-metil-2-((fenilamino)metil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(aminometil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N^2 -(2,4-dimetoxibencil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2,5-diamina; N^2, N^2 -8-trimetilbenzo[f][1,7]naftiridin-2,5-diamina; N^2, N^2 -8-dimetilbenzo[f][1,7]naftiridin-2,5-diamina; 8-metil-2-(pirrolidin-1-il)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-feniletanol; 2-(2-aminoetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-hidrazinil-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-2-metilpropan-2-ol; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(4-metoxifenil)etanol; 2-(bifenil-2-il)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(5-metoxipiridin-2-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoico; 5-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-4-metilpiridin-2(1H)-ona; 6-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)piridin-3-ol; 3-metildibenzo[b,f][1,7]naftiridin-6-amina; 8-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido (E)-3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrílico; 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrilato de (E)-etilo; N^3, N^5 -dibutilbenzo[f][1,7]naftiridin-3,5-diamina; 8-(prop-1-en-2-il)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carbonitrido; (E)-8-(3-metilbut-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-metilprop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-8-(pent-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-8-estirilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-8-(2-ciclopropilvinil)-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-pentilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-8-(2-ciclopropilvinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 5-amino-2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo; 8-nitrobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-cloro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 5-amino-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo; 5-amino-3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo; 3-cloro-8-nitrobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; (5-amino-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 4-(2-(5-amino-8-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)bencilamino)etanol; 2-(4-(2-(5-amino-8-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)bencilamino)propan-1-ol; 8-fluoro-2-(4-(2-(5-amino-8-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)bencilamino)etanol; 3-(4-(2-(5-amino-8-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)bencaldehido; 2-(4-(2-(5-amino-8-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)bencilamino)etanol; 8-((terc-butildimetilsiloxi)metil)-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina); 8-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol; 2-(2-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-etylfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(piperidin-1-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-terc-butilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(piperidin-1-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,5-dimetoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzonitrilo; 8-metil-2-(4-(1-morfolinoetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-aminofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)guanidina; 8-metil-2-(4-(1-

morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-1-feniletanona; ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoico; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoico; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida; 8-metil-2-(2-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etanol; 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfonato de dietilo; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfónico; 2-(4-butoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoato de etilo; ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoico; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol; etilcarbonato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenilo; 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoato de metilo; ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoico; ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butanoico; 2-(4-(isopentiloxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; hexilcarbonato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenilo; 2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)propilfosfonato de dietilo; 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)propilfosfonato de dietilo; dimetilsulfamato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenilo; (5-amino-2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 2-(4-(dimetilamino)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona; 2-(4-((dimetilamino)metil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(1-(dimetilamino)etil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; oxima de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona; 8-metil-2-(4-((metilamino)metil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)bencilamino)etanol; 8-metil-2-(4-(pirrolidin-1-il)metil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,4-dimetoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)etanol; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanol; 8-metil-2-(4-(oxazol-5-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanonitrilo; (2R)-2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propan-1-ol; 8-metil-2-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ((2S)-1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)-N¹-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanoico; 8-metil-2-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N²-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)-N¹-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanoico; 8-metil-2-(4-(1-(2-(piridin-4-il)etilamino)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N¹-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)-N²-dimetiletano-1,2-diamina; ácido 3-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanoico; 8-metil-2-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N²-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)-N¹-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanoico; 8-metil-2-(4-(1-(2-(piridin-4-il)etilamino)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(dimetilamino)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido 1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidina-3-carboxílico; 4-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidina-3-carboxílico; 1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin-3-ol y 2-(4-(2-aminopropan-2-il)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

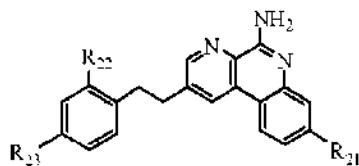
40 En determinadas realizaciones el compuesto de Fórmula (I) 2-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-etylbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina, 8-metil-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; metil-5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-3-carboxilato; (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 2-(2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina, 8-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-9-carboxilato de etilo; 8-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(trifluorometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-(naftalen-1-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-naftalen-2-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoico; 2-(3-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (3-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)metanol; 2-(4-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-butilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-butilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-propilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(trifluorometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,5-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-propilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-propilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-propilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-propilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,5-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-isopropilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-heptilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-isobutoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-((2-metoxietoxi)metoxi)fenetil)-8-metil-benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(2-fenoxietoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(4-fenilbutoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(aliloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(3-fenilpropoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(heptan-4-iloxy)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(4-metilpent-3-eniloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-ciclohexiletoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-isopropoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(3,3-dimetilbutoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)-2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)-2-(2,4-

dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida; N-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida; N-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)4-metilbencenosulfonamida; 3-metil-9-p-tolil-9,10-dihidrobenzo[f]furo[2,3-b][1,7]naftiridin-6-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzonitrilo; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-aminoetil)-3-metilbenzamida; 8-metil-2-(2-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)-4-metilpentanoato de metilo; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)acetato de metilo; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)acético; 6-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)hexan-1-ol; ácido 7-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)heptanoico; 11-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)undecan-1-ol; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)acetato de etilo; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)acético; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propanoico; ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexanoico; 8-metil-2-(2-metil-4-(metiltio)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(hexiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(pentiloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(4-metilpentiloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(tiofen-3-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)metanol; 2-(3,5-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,4-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,5-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(benzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-nitroetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(aminometil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N²,8-dimetilbenzo[f][1,7]naftiridin-2,5-diamina; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-feniletanol; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(4-metoxifenil)etanol; 2-(bifenil-2-il)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(5-metoxipiridin-2-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-4-metilpiridin-2(1H)-ona; 6-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)piridin-3-ol 8-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido (E)-3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrílico; 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrilato de (E)-etilo; (E)-8-(2-ciclopropilvinil)-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; (5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 3-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol; 2-(2-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-etylfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-etylfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(piperidin-1-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-terc-butilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(piperidin-1-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,5-dimetoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-(trifluorometil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-hidroxibenzozimidamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzonitrilo; 8-metil-2-(4-(1-morfolinoetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-aminofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)guanidina; 8-metil-2-(4-(1-fenetilamino)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetonitrilo; 2-(4-(piperidin-1-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)bencil)piperidin-4-ol; 2-(4-(aminometil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-((etilamino)metil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-aminopropan-2-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido 1-(1-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-etyl-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)metanol; 8-metil-2-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(1H-indol-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-etylbenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-etylbenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-etylbenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,4-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-metil-9-fenil-9,10-dihidrobenzo[f]furo[2,3-b][1,7]naftiridin-6-amina; 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2,5-diamina; 1-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetonitrilo; N-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetamida; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(2,4-dimetilfenil)etanol; 2-(2-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoato de metilo; 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbencil)propano-1,3-diol; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propanoico; 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehido; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoato de etilo; 8-metil-2-(4-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propan-2-ol; (4-

(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)metanol; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato de etilo; ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoico; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)metanol; 8-metil-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol; 8-metil-2-(4-propoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido (E)-3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrílico; 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo; ácido 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propan-1-ol; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-ol; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehído; 1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanol; 1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanona; 8-isopropilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-etilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(metoximetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; benzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina; 8-(aminometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-fluoro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina; 3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina; 8-isobutilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-8-(prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletílico)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-fenetylbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-(4-bromofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-pentilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletílico)-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; (2-(2-(1H-indol-5-il)etil)-5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato de metilo; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,3-dimetilbenzamida; N-(2-acetamidoetil)-4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilbenzamida; 2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-hidroxietil)-3-metilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,N,3-trimetilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)metanona; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(piperazin-1-il)metanona; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida; 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-dimetilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida; 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(4-etylpiriperazin-1-il)metanona; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(piperazin-1-il)metanona; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida; 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol; 2-(4-butoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(bifenil-4-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-((1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(2-metilaliloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(isopentiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; propilcarbonato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenilo; 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoato de etilo; 2-(4-(ciclopentiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(ciclobutilmetoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-1-feniletanona; ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoico; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)etanol; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida; 8-metil-2-(2-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etanol; 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etanol; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfonato de dietilo; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfónico; 2-(4-butoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol; 2-(2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etanol; 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoato de etilo; ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoico; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol; 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol; etilcarbonato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenilo; 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoato de metilo; ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoico; ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoico; 2-(4-(isopentiloxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; hexilcarbonato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenilo; 2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)propilfosfonato de dietilo; 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)propilfosfonato de dietilo; dimetsulfamato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi; (5-amino-2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 2-(4-(dimetilamino)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona; 2-(4-(dimetilamino)metil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(1-(dimetilamino)etil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; oxima de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona; 8-metil-2-(4-(metilamino)metil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzilamino)etanol; 8-metil-2-(4-(pirrolidin-1-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,4-dimetoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanol; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanol; 8-metil-2-(4-(oxazol-5-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-(1-(4-(2-(5-amino-8-

5 metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanonitrilo; (2R)-2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propan-1-ol; 8-metil-2-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ((2S)-1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin-2-il)metanol; N¹-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)-N²,N²-dimetiletano-1,2-diamina; 5
10 N¹-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)etilamino)propanoico; N²-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanoico; N²-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N²-(1-(4-(2-(5-amino-8-

10 Los "compuestos de benzonaftiridina" utilizados en la invención incluyen compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), derivados de N-óxido, derivados de profármacos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, que tienen la estructura de Fórmula (VIII):



Fórmula (VIII)

en la que:

15 R²¹ es H, alquilo C₁-C₆, -C(R²⁵)₂OH, -L²¹R²⁶, -L²²R²⁵, -L²²R²⁶, -OL²²R²⁵ u -OL²²R²⁶,
L²¹ es -C(O)- o -O-;

15 L²² es alquíleno C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, arileno, heteroarileno o -((CR²⁴R²⁴)_pO)_q(CH₂)_r-, en los que el alquíleno C₁-C₆ y el alquenileno C₂-C₆ de L²² se sustituyen opcionalmente con de 1 a 4 grupos fluoro; cada L²³ se selecciona independientemente entre alquíleno C₁-C₆ y -((CR²⁴R²⁴)_pO)_q(CH₂)_r-, en los que el alquíleno C₁-C₆ de L²³ se sustituye opcionalmente con de 1 a 4 grupos fluoro;

20 L²⁴ es arileno o heteroarileno;

R²² es H o alquilo C₁-C₆;

20 R²³ se selecciona entre alquilo C₁-C₄, -L²³R²⁵, -L²¹R²⁵, -L²³R²⁷, -L²³L²⁴L³R²⁷, -L²³L²⁴R²⁵, -L²³L²⁴L²³R²⁵, -OL²³R²⁵,
-OL²³R²⁷, -OL²³L²⁴R²⁷, -OL²³L²⁴L²³R²⁷, -OR²⁸, -OL²³L²⁴R²⁵, -OL²³L²⁴L²³R²⁵ y -C(R²⁵)₂OH; cada R²⁴ se selecciona independientemente entre H y flúor;

25 R²⁵ es -P(O)(OR²⁹)₂,

R²⁶ es -CF₂P(O)(OR²⁹)₂ o -C(O)OR³⁰,

R²⁷ es -CF₂P(O)(OR²⁹)₂ o -C(O)OR³⁰,

R²⁸ es H o alquilo C₁-C₄;

30 cada R²⁹ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

R³⁰ es H o alquilo C₁-C₄;

30 cada p se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y q es 1, 2, 3 o 4;

30 con la condición de que cuando R²³ es alquilo C₁-C₄ u -OR²⁸, entonces R²¹ es -C(R²⁵)₂OH, -L²¹R²⁵, -L²¹R²⁶,
-L²²R²⁵, -L²²R²⁶, -OL²²R²⁵ u -OL²²R²⁶, en los que R²⁶ es -CF₂P(O)(OR²⁹)₂ y R²⁷ es -CF₂P(O)(OR²⁹)₂.

35 En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), R²¹ es alquilo C₁-C₆, en otras realizaciones R²¹ es un metilo. En determinadas realizaciones, R²¹ es H. En otras realizaciones, R²¹ es -C(R²⁵)₂OH, -L²¹R²⁵, -L²¹R²⁶,
-L²²R²⁵, -L²²R²⁶, -OL²²R²⁵ u -OL²²R²⁶.

40 En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), cuando R²¹ es -C(R²⁵)₂OH, -L²¹R²⁵, -L²¹R²⁶,
-L²²R²⁵, -L²²R²⁶, -OL²²R²⁵ u -OL²²R²⁶, entonces R²³ es -OR²⁸ o alquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones, R²¹ es
-C(R²⁵)₂OH, -L²¹R²⁵, -L²¹R²⁶, -L²²R²⁵, -L²²R²⁶, -OL²²R²⁵ u -OL²²R²⁶, y R²³ es -OMe.

45 En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), R²² es alquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones, R²² es metilo.

50 En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), R²³ se selecciona entre alquilo C₁-C₄, -L²³R²⁵, -L²¹R²⁵,
-L²³R²⁷, -L²³L²⁴L²³R²⁷, -L²³L²⁴R²⁵ y -L²³L²⁴L²³R²⁵. En realizaciones alternativas, R²³ se selecciona entre -OL²³R²⁵,
-OL²³R²⁷, -OL²³L²⁴R²⁷, -OL²³L²⁴R²⁵, -OR²⁸, -OL²³L²⁴R²⁵, -OL²³L²⁴L²³R²⁵ y -C(R²⁵)₂OH. En determinadas
realizaciones, R²³ es -OL²³R²⁵, en el que -OL²³R²⁵ es un grupo de fórmula -O(CH₂)₁₋₅P(O)(OR)₂. En otras
realizaciones, R²³ es -OL²³R²⁵, en el que -OL²³R²⁵ es un grupo de fórmula -O(CH₂)₁₋₅CF₂P(O)(OR)₂.

55 Cuando está presente más de un R²⁹, como en los compuestos que comprenden un resto -P(O)(OR²⁹)₂, los grupos R²⁹ son iguales o diferentes. En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), R²⁹ es H en cada ocasión. En otras realizaciones, al menos un R²⁹ es H y el otro R²⁹ es alquilo C₁-C₆. En otras realizaciones, al menos un R²⁹ es H y el otro R²⁹ es metilo. En otras realizaciones, al menos un R²⁹ es H y el otro R²⁹ es etilo. En otras realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), cada R²⁹ es alquilo C₁-C₆ y en determinadas realizaciones, R²⁹ es metilo o etilo o una combinación de los mismos.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), L^{22} y/o L^{23} es un grupo de fórmula $-((CR^{24}R^{2a})_pO)_q(CH_2)_p$ y en determinadas realizaciones, este grupo es el de fórmula $-(CH_2CH_2O)_{1-3}(CH_2)_{1-3}$.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), L^{22} es alquíleno C_1-C_6 , mientras que, en otras realizaciones L^{22} es alquíleno C_1-C_6 sustituido con uno o dos grupos fluoro. En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), L^{22} es de fórmula $(CH_2)_{0-5}CF_2$, en la que el carbono sustituido con flúor no está unido directamente al anillo fenilo de Fórmula I. En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), L^{22} es alquenileno C_2-C_6 , mientras que, en otras realizaciones L^{22} es alquenileno C_2-C_6 sustituido con de uno a cuatro grupos fluoro.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), L^{23} es alquíleno C_1-C_6 mientras que, en otras realizaciones L^{23} es alquíleno C_1-C_6 sustituido con de uno a cuatro grupos fluoro. En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), L^{23} es de fórmula $(CH_2)_{0-5}CF_2$, en la que el carbono sustituido con flúor no se une directamente al anillo fenilo de Fórmula I.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), L^2 es aríleno o heteroaríleno. En algunas de estas realizaciones, L^2 es fenileno, tal como fenileno 1,3 disustituido o fenileno 1,4 disustituido.

En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), R^{21} es alquilo C_1-C_6 ; R^{22} es alquilo C_1-C_6 ; R^{23} es $-OL^{23}R^{25}$ u $-OL^{23}R^{27}$; R^{25} es $-P(O)(OR^{29})_2$; R^{27} es $-CF_2P(O)(OR^{29})_2$, y L^{23} es alquíleno C_1-C_6 .

En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), R^{21} es alquilo C_1-C_6 ; R^{22} es alquilo C_1-C_6 ; R^{23} es $-OL^{23}R^{25}$ u $-OL^{23}R^{27}$; R^{25} es $-P(O)(OR^{29})_2$; R^{27} es $-CF_2P(O)(OR^{29})_2$; L^{23} es $-((CR^{24}R^{24})_pO)_q(CH_2)_p$; R^{24} es H; q es 1 o 2 y p es 2.

En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), R^{21} es $-L^{22}R^{26}$; R^{22} es alquilo C_1-C_6 ; R^{23} es $-OL^{23}R^{25}$ u $-OL^{23}R^{27}$; R^{25} es $-P(O)(OR^{29})_2$; R^{26} es $-C(O)OR^{30}$; R^{27} es $-CF_2P(O)(OR^{29})_2$; L^{22} es alquíleno C_1-C_6 y L^{23} es alquíleno C_1-C_6 .

En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), R^{21} es $-L^{22}R^{26}$; R^{22} es alquilo C_1-C_6 ; R^{23} es $-OL^{23}R^{25}$ u $-OL^{23}R^{27}$; R^5 es $-P(O)(OR^{29})_2$; R^{26} es $-C(O)OR^{30}$; R^{27} es $-CF_2P(O)(OR^{29})_2$; L^{22} es alquíleno C_1-C_6 ; L^{23} es $-((CR^{24}R^{24})_pO)_q(CH_2)_p$; R^{24} es H; q es 1 o 2 y p es 2.

En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), R^{21} es $-C(R^{25})_2OH$, $-L^{21}R^{25}$, $-L^{22}R^{25}$ o $-L^{21}R^{26}$; R^{22} es alquilo C_1-C_6 ; R^{23} es $-OR^{28}$; R^{28} es alquilo C_1-C_6 ; R^{25} es $-P(O)(OR^{29})_2$; R^{26} es $-CF_2P(O)(OR^{29})_2$; L^{21} es $-C(O)$ y L^{22} es alquíleno C_1-C_6 o alquenileno C_2-C_6 , cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos fluoro.

En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), R^{21} es alquilo C_1-C_6 ; R^{22} es alquilo C_1-C_6 ; R^{23} es $-OL^{23}L^{24}R^{25}-OL^{23}L^{24}L^{23}R^{25}$, u $-OL^{23}L^{24}L^{23}R^{27}$; R^{25} es $-P(O)(OR^{29})_2$; R^{27} es $-CF_2P(O)(OR^{29})_2$; cada L^{23} es independientemente un alquíleno C_1-C_6 y L^{24} es fenileno.

En determinadas realizaciones de dichos compuestos de Fórmula (VIII), R^{21} es alquilo C_1-C_6 ; R^{22} es alquilo C_1-C_6 ; R^{23} es $-C(R^{25})_2OH$ o $-L^{21}R^{25}$; R^{25} es $-P(O)(OR^{29})_2$, y L^{21} es $-C(O)$ u $-O-$.

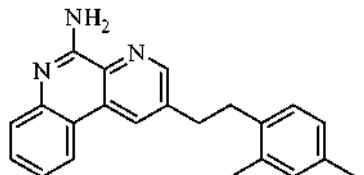
En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula (VIII), el compuesto se selecciona entre: ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutílfosfónico; ácido 3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluoro-4-fosfonobutoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; dihidrogenofosfato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenilo; ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metílfosfónico; ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutílfosfónico; ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluoropropílfosfónico; ácido 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)-1,1-difluoroetílfosfónico; ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenil)-1,1-difluoroetílfosfónico; ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)vinílfosfónico; ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etílfosfónico; ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)1-fluorovinílfosfónico; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenil)-1,1-difluoroetílfosfónico; ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etílfosfónico; ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)vinílfosfónico; ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)1-fluorovinílfosfónico; ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etílfosfónico; ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorohexílfosfónico; ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)bencílfosfónico, ácido 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-

metilfenoxi)etoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfónico y ácido 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)etilfosfónico.

Los compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento también incluyen todas las variaciones isotópicas adecuadas de tales compuestos y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos y composiciones farmacéuticas. Una variación isotópica de un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se define como uno en el que al menos un átomo se sustituye por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos proporcionados en el presente documento y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen pero no están limitados a isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{123}I . Algunas variaciones isotópicas de los compuestos proporcionados en el presente documento y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, aquellas en las que está incorporado un isótopo radioactivo tal como ^3H o ^{14}C , son útiles en 5 estudios de distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. En ejemplos particulares pueden utilizarse isótopos ^3H y ^{14}C por su facilidad de preparación y detectabilidad. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos tales como ^2H puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, tales como un 10 incremento de la semivida *in vivo* o necesidades de dosificación reducidas. Las variaciones isotópicas de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos y las 15 composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se preparan por procedimientos convencionales utilizando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

Los compuestos de benzonaftridina utilizados en la invención se describen también la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 61/033.139, solicitud provisional de Estados Unidos n.º 61/148.336 y publicación internacional n.º WO 2009/111337, cuyas referencias se incorporan en el presente documento en su totalidad por referencia.

20 En una realización particular, un compuesto de benzonaftridina particularmente preferido, sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, derivado de N-óxido, derivado de profármaco, derivado protegido, isómero individual o mezcla de isómeros de los mismos, para su uso en la invención tiene la estructura (también denominada en el presente documento como compuesto 47):



25 30 En otras realizaciones, el compuesto de benzonaftridina se selecciona entre uno de los compuestos expuestos en la Tabla A.

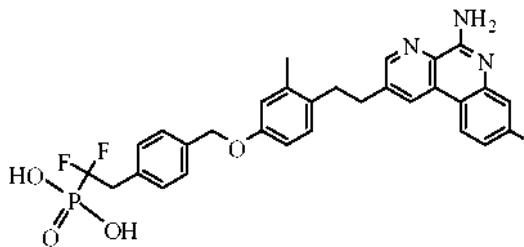
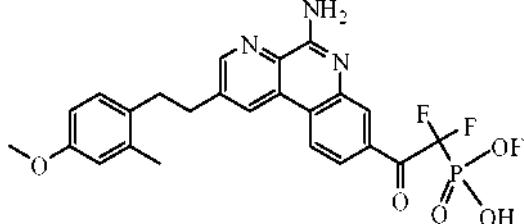
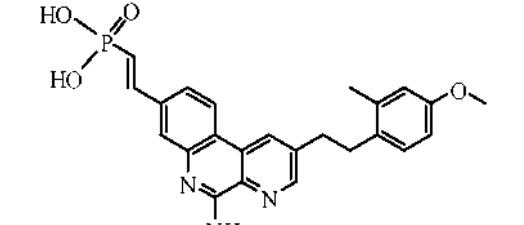
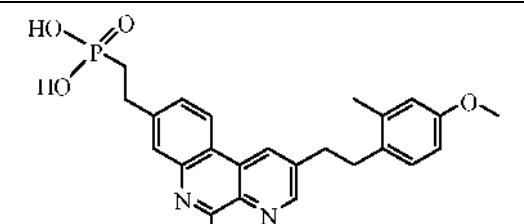
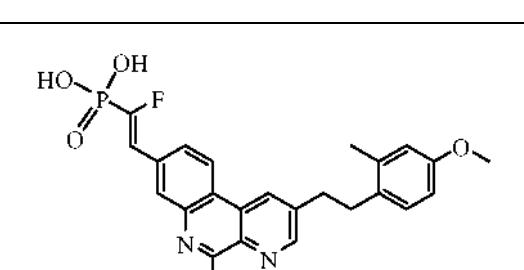
Tabla A

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos de RMN y/o MS (m/z) [M+H]	Human TLR7 EC50 (nM) HEK293
1A		466,2	226

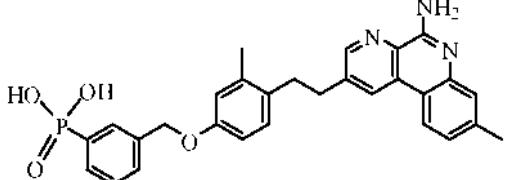
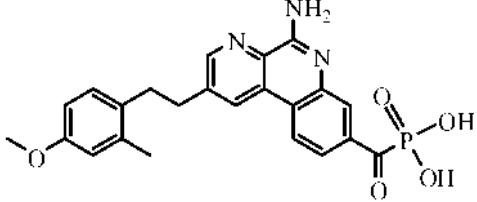
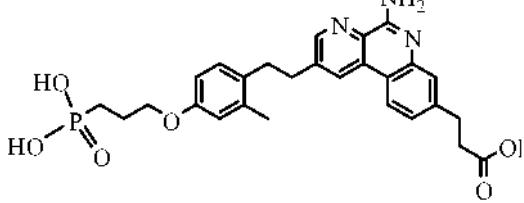
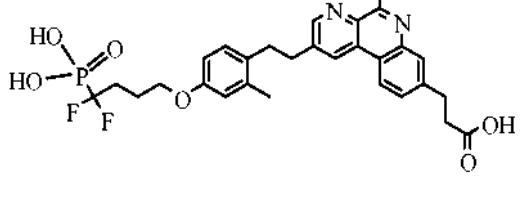
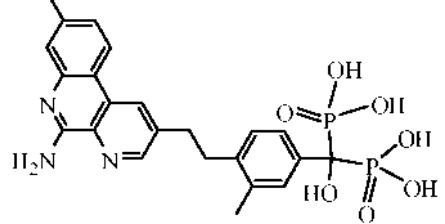
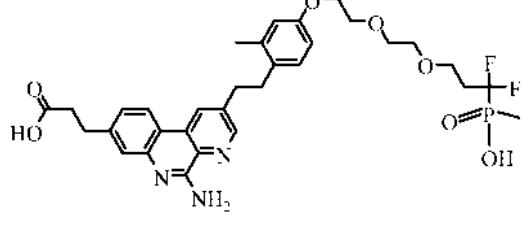
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos de RMN y/o MS (m/z) [M+H]	Human TLR7 EC50 (nM) HEK293
2A		424,0	315
3A		438,0	3170
4A		530,2	559
5A		516,2	308
6A		590,2	1640
7A		546,3	1010

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos de RMN y/o MS (m/z) [M+H]	Human TLR7 EC50 (nM) HEK293
8A		578,2	375
9A		502,6	390
10A		450,2	153
11A		452,2	90
12A		RMN ¹ H sal de TFA (dmso-d6): δ 9,81 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,82 - 6,65 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,18 - 3,11 (m, 2H), 3,02 - 2,96 (m, 2H), 2,29 (s, 3H); RMN ¹⁹ F (dmso-d6, TFA como patrón externo): δ - 176,833 (s); LRMS [M+H] = 468,1	201

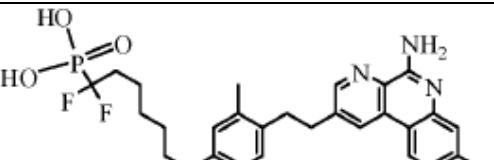
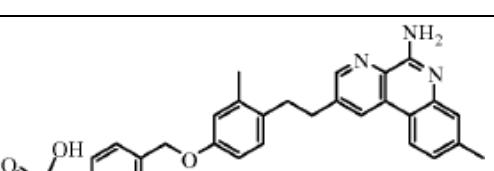
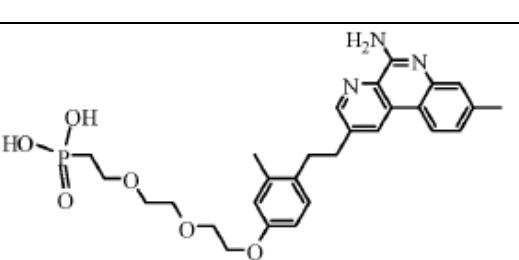
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos de RMN y/o MS (m/z) [M+H]	Human TLR7 EC50 (nM) HEK293
13A		514,2	1051
14A		RMN ¹ H sal de TFA (dmso-d6): δ 9,84 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,15 - 3,08 (m, 2H), 3,98 - 2,91 (m, 2H), 2,23 (s, 3H); LRMS [M+H] = 452,2	885
15A		524,2	65
16A		574,2	137
17A		518,1	----
18A		648,2	5

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos de RMN y/o MS (m/z) [M+H]	Human TLR7 EC50 (nM) HEK293
19A		534,1	23750
20A		604,2	360
21A		598,2	384
22A		554,2	204
23A		452,2	1160
24A		508,2	791

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos de RMN y/o MS (m/z) [M+H]	Human TLR7 EC50 (nM) HEK293
25A		544,2	4260
26A		528,2	975
27A		540,2	2592

Las proporciones p/p de antígeno a compuesto de benzonafiridina a polímeros típicas en las composiciones de la presente invención varían del 0,05 % al 25 % en peso, por ejemplo, en el intervalo del 0,05% al 0,1% al 0,25% al 0,5% al 1% al 2,5% al 5% al 10% al 25%, entre otras posibilidades.

5 En determinadas realizaciones de las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento, el compuesto de benzonaftiridina es un compuesto que tiene una solubilidad en agua que es de 0,1 mg/ml o mayor, por ejemplo, que varía de 0,1 mg/ml a 0,25 mg/ml, a 5 mg/ml, a 1 mg/ml, a 2,5 mg/ml, a 5 mg/ml, a 10 mg/ml o mayor.

D. PARTÍCULAS POLIMÉRICAS

Como se ha indicado anteriormente, además de uno o más antígenos y de uno o más compuestos de benzoantracina, las composiciones de acuerdo con determinadas realizaciones comprenden uno o más tipos de partículas poliméricas.

Los antígenos y los compuestos de benzoonaftiridina pueden estar independientemente, por ejemplo: (a) establecidos dentro de las partículas poliméricas, (b) unidos a las partículas poliméricas, por ejemplo, adsorvidos o conjugados a la superficie de las partículas poliméricas y/o (c) asociados de otro modo a las partículas poliméricas en diversos grados, por ejemplo, mezclados con las partículas poliméricas en una dispersión líquida, mezclados con las partículas poliméricas en una composición sólida (por ejemplo, co-liofilizados con las partículas poliméricas) y similares.

En determinadas realizaciones, los antígenos y los compuestos de benzoanftiridina pueden, de manera independiente, estar adsorvidos en, conjugados con, co-liofilizados con o establecidos dentro de poblaciones separadas de partículas poliméricas.

20 Las proporciones p/p de antígeno a polímeros típicas en las composiciones de la presente invención varían del 0,05% al 25% en peso, por ejemplo, en el intervalo del 0,05% al 0,1% al 0,25% al 0,5% al 1% al 2,5% al 5% al 10% al 25% entre otras posibilidades.

25 Tal como se ha indicado anteriormente, las partículas de polímero para su uso en la invención incluyen micropartículas y nanopartículas. Como también se ha indicado anteriormente, una "partícula polimérica" es una partícula que comprende uno o más tipos de polímeros, normalmente, un 50% en peso o más de polímeros, por

ejemplo, del 50% en peso al 75% en peso al 90% en peso al 95% en peso al 97,5% en peso al 99% en peso o más.

Tal como se usa en el presente documento, los "polímeros" son moléculas que contienen múltiples copias (por ejemplo, de 5 a 10 a 25 a 50 a 100 a 250 a 500 a 1000 o más copias) de una o más unidades constitutivas, normalmente nombradas como monómeros. Tal como se usa en el presente documento, "monómeros" puede

5 referirse a monómeros libres y a aquellos incorporados en polímeros, evidenciándose su distinción a partir del contexto en el que se emplea el término.

Los polímeros pueden adoptar una serie de configuraciones, que pueden seleccionarse, por ejemplo, entre configuraciones lineales, cíclicas y ramificadas. Las configuraciones ramificadas incluyen configuraciones en forma de estrecha (por ejemplo, configuraciones en las que tres o más cadenas emanan de una sola región de 10 ramificación), configuraciones en peine (por ejemplo, configuraciones que tienen una cadena principal y una serie de cadenas laterales), configuraciones dendríticas (por ejemplo, polímeros arborescentes e hiper-ramificados), configuraciones en red (por ejemplo, polímeros reticulados) y similares.

Tal como se usa en el presente documento, los "homopolímeros" son polímeros que contienen múltiples copias de 15 una sola unidad constitutiva. Los "copolímeros" son polímeros que contienen múltiples copias de al menos dos unidades constitutivas disímiles, cuyos ejemplos incluyen copolímeros aleatorios, estadísticos, de gradiente, periódicos (por ejemplo, alternantes) y de bloque.

Tal como se usa en el presente documento, los "copolímeros de bloque" son copolímeros que contienen dos o más 20 bloques poliméricos que difieren, por ejemplo, ya que una unidad constitutiva (es decir, monómero) se encuentra en un bloque de polímero que no se encuentra en otro bloque de polímero.

25 Tal como se usa en el presente documento, un "bloque de polímero" es una agrupación de unidades constitutivas (por ejemplo, de 5 a 10 a 25 a 50 a 100 a 250 a 500 a 1000 o más unidades) que forma parte o la totalidad de un polímero. Los bloques pueden estar ramificados o sin ramificar. Los bloques de polímero pueden contener un solo tipo de unidad constitutiva (también denominados en el presente documento "bloques de homopolímero") o múltiples tipos de unidades constitutivas (también denominados en el presente documento como "bloques de copolímero") que 30 pueden proporcionarse, por ejemplo, en una distribución periódica (por ejemplo, alterna), aleatoria, estadística o de gradiente. Tal como se usa en el presente documento, un bloque de polímero es "biodegradable" si sufre la escisión de enlaces junto con la cadena principal del polímero *in vivo*, independientemente del mecanismo de escisión de enlaces (por ejemplo, degradación enzimática, hidrólisis, oxidación, etc.).

35 Algunos ejemplos de estructuras de copolímero de bloque incluyen las siguientes, entre otras: (a) copolímeros de bloque que tienen bloques alternos del tipo $(AB)_m$, $B(AB)_m$ y $A(BA)_m$ en el que A es un primer bloque de polímero, B es un segundo bloque de polímero que es diferente respecto del primer bloque de polímero y m es un número entero positivo de 1 o más y (b) copolímeros de bloque que tienen arquitecturas multibrazo, tales como $X(BA)_n$, y $X(AB)_n$, donde n es un número entero positivo de 2 o más y X es una especie central (por ejemplo, un resto de molécula iniciadora, un resto de una molécula a la que se unen cadenas de polímero preformadas, etc.). Además de las especies centrales mencionadas anteriormente, los polímeros (incluyendo copolímeros de bloque) pueden contener 40 una serie de otras especies de cadena no polimérica, incluyendo restos iniciadores, restos de molécula enlazadora y moléculas taponadoras, entre otras especies. Cabe destacar que dichas especies no poliméricas normalmente se ignoran a la hora de describir polímeros (incluyendo copolímeros de bloque). Por lo tanto, un copolímero de bloque $X(BA)_2$ normalmente se nombra como un copolímero tribloque ABA, un copolímero de bloque $X(BA)_3$ normalmente se cita como un polímero en estrella con un bloque intermedio de B y tres bloques terminales de A. Otros ejemplos de copolímeros de bloque incluyen copolímeros en peine que tienen una cadena principal de cadena B y múltiples cadenas laterales A, así como copolímeros en peine que tienen una cadena principal de cadena A y múltiples cadenas laterales B.

45 Como se ha indicado anteriormente, un "bloque de polímero" se define en el presente documento como un agrupamiento de unidades constitutivas que forman parte o la totalidad de un polímero. Por lo tanto, se puede decir que los homopolímeros contienen un solo bloque de homopolímero. Por otra parte, los copolímeros pueden contener un solo bloque de copolímero (por ejemplo, un bloque de copolímero periódico, un bloque de copolímero aleatorio, un bloque de copolímero de gradiente, etc.) o múltiples bloques de homopolímero y/o copolímero (por ejemplo, un copolímero de bloque que comprende múltiples bloques de homopolímero, un copolímero de bloque que comprende múltiples bloques de copolímero o un copolímero de bloque que comprende uno o más bloques de homopolímero y uno o más bloques de copolímero).

50 Los polímeros para su uso en las partículas poliméricas de la invención son al menos parcialmente biodegradables.

55 Los ejemplos de polímeros que son al menos parcialmente biodegradables incluyen homopolímeros formados a partir de un solo bloque de homopolímero biodegradable, copolímeros no de bloque formados a partir de un solo bloque de copolímero biodegradable (por ejemplo, seleccionado entre bloques alternos, aleatorios, de gradiente, etc.) y copolímeros de bloque que contienen al menos un bloque de copolímero biodegradable, por ejemplo, un copolímero de bloque que contiene dos o más bloques de polímero biodegradables o un copolímero de bloque que contiene uno o más bloques de polímero biodegradable y uno o más bloques de polímero adicionales.

Los ejemplos de polímeros biodegradables incluyen, por ejemplo, homopolímeros y copolímeros de los siguientes: poliésteres (por ejemplo, poli[hidroxi ácidos], poli[ésteres cílicos], etc.), policarbonatos, poliortoésteres, polianhídridos, policianoacrilatos (por ejemplo, polialquilcianoacrilato o "PACA") y polifosfazinas.

- 5 Los ejemplos de polímeros biodegradables incluyen copolímeros de bloque que contienen combinaciones de dos o más bloques de polímero biodegradables correspondientes a los anteriores (por ejemplo, dos o más bloques seleccionados entre bloques de poliéster, policarbonato, poliortoéster, polianhídrido, policianoacrilato y/o polifosfazina) y copolímeros de bloque que comprenden uno o más de los bloques de polímero biodegradable anterior y uno o más bloques de polímero adicionales que son diferentes de los bloques de polímero biodegradable anteriores.
- 10 Los ejemplos de bloques de polímero adicionales incluyen bloques de polímero hidrófilo, tales como bloques de poliéter, por ejemplo, bloques de óxidos de polietileno (por ejemplo, polietilenglicol) (véase Park y col., Langmuir 20(6): 2456-2465 (2004)) y bloques de óxido de polipropileno (por ejemplo, polipropilenglicol), bloques de alcohol polivinílico, bloques de polivinilpirrolidona, bloques de poli(ácido acrílico), bloques de poli(ácido metacrílico), bloques de poli(N-isopropilacrilamida-co-N,N-dimetilacrilamida) (véase Liu y col., Biomaterials 26(24): 5064-5074 (2005)), bloques de polietilenimina (véase Nam y col., Biomaterials 24(12): 2053-2059 (2003)), bloques de poli(aminoácido) y similares. Los ejemplos de bloques de polímero adicionales también incluyen bloques de polímero que están cargados negativamente a pH fisiológico, por ejemplo, poli(ácidos carboxílicos), tales como bloques de poli(ácido acrílico) y bloques de poli(ácido metacrílico) y determinados bloques de poliaminoácido (dependiendo del punto isoeléctrico), así como sales de los mismos, entre otros. Los ejemplos adicionales de bloques de polímero adicionales incluyen bloques de polímero que están cargados positivamente a pH fisiológico, por ejemplo, bloques de poliamina, tales como bloques de polietilenimina y bloques de quitosano y determinados bloques de poliaminoácido (dependiendo del punto isoeléctrico), así como sales de los mismos, entre otros. Dichos polímeros con bloques de polímero cargados pueden emplearse, por ejemplo, como agentes inductores de carga de partículas (véase más adelante). En determinadas realizaciones, se emplean copolímeros dibloque AB, copolímeros tribloque ABA y copolímeros tribloque BAB, en los que A indica un bloque de polímero adicional y B indica un bloque polimérico biodegradable.

En diversas realizaciones preferidas, se forman polímeros biodegradables, por ejemplo, a partir de los siguientes: poliésteres (por ejemplo, polihidroxiácidos, policaprolactona, polidioxanona, etc.), policarbonatos, poliortoésteres, polianhídridos, polifosfazinas y combinaciones de los mismos. Los más típicos son poliésteres, por ejemplo, homopolímeros y copolímeros de ácido glicólico, ácido L-láctico, ácido D,L-láctico, ácido hidroxibutírico, ácido hidroxivalérico, caprolactona y dioxano, entre otros. Son aún más típicos los homopolímeros y copolímeros de L-lactida, D,L-lactida y glicolida, por ejemplo, poliglicolida, polilactida, por ejemplo, poli(L-lactida) o poli(D,L-lactida) (citado como PLA en el presente documento) y poli(lactida-co-glicolida), por ejemplo, poli(L-lactida-co-glicolida) y poli(D,L-lactida-co-glicolida) (denominado como "PLG" o "PLGA" en el presente documento).

35 Los anteriores polímeros se encuentran disponibles con una diversidad de pesos moleculares y un experto en la materia puede determinar un peso molecular adecuado para un uso dado. Por lo tanto, por ejemplo, un peso molecular adecuado para PLA puede ser del orden de aproximadamente 2.000 a 5.000. Un peso molecular adecuado para PLG puede variar de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 200.000.

40 En los casos donde se emplean copolímeros, pueden encontrarse disponibles copolímeros con una serie de proporciones de monómero. Por ejemplo, en los casos donde se usa PLG para formar las partículas, será útil en el presente documento una serie de relaciones molares de lactida:glicolida y la relación es en gran medida una cuestión de elección, dependiendo, en parte, de cualquier especie adsorbida y/o atrapada coadministrada y de la velocidad de degradación deseada. Por ejemplo, un polímero de PLG 50:50, que contiene un 50% de D,L-lactida y un 50% de glicolida, proporcionará un copolímero de resorción más rápida, mientras que PLG 75:25 se degrada más lentamente y 85:15 y 90:10, aún más lentamente, debido al aumento de componente de lactida. También pueden ser útiles en el presente documento mezclas de partículas con diversas proporciones de lactida:glicolida para lograr la cinética de liberación deseada. También puede controlarse la velocidad de degradación de las partículas de la presente invención mediante factores tales como el peso molecular del polímero y la cristalinidad del polímero.

50 Cuando se usan, los copolímeros de PLG son típicamente aquellos que tienen una relación molar de lactida:glicolida en el intervalo, por ejemplo, de 20:80 a 25:75 a 40:60 a 45:55 a 55:45 a 60:40 a 75:25 a 80:20 y que tienen un peso molecular en el intervalo, por ejemplo, de 5.000 a 10.000 a 20.000 a 40.000 a 50.000 a 70.000 a 100.000 a 200.000 Dalton, entre otros. Los copolímeros de PLG con diversas proporciones de lactida:glicolida, pesos moleculares y grupos terminales se encuentran fácilmente disponibles comercialmente de una serie de fuentes, incluyendo de Boehringer Ingelheim, Alemania, Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL, EE. UU. y Lakeshore Biomaterials, Birmingham, AL, EE. UU. Algunos copolímeros de PLG ejemplares, disponibles de Boehringer Ingelheim, incluyen: (a) RG 502, un PLG que tiene predominantemente grupos terminales de éster de alquilo en uno de los extremos de la cadena, una relación molar de lactida/glicolida de 50:50 y un peso molecular de 12.000 Da, (b) RG 503, un PLG que tiene predominantemente grupos terminales de éster de alquilo en uno de los extremos de la cadena, una relación molar de lactida/glicolida de 50:50 y un peso molecular de 34.000 Da, (c) RG 504, un PLG que tiene predominantemente grupos terminales de éster de alquilo en uno de los extremos de la cadena, una relación molar de lactida/glicolida de 50:50 y un peso molecular de 48.000 Da, (d) RG 752, un PLG que tiene predominantemente

grupos terminales de éster de alquilo en uno de los extremos de la cadena, una relación molar de lactida/glicolida de 75:25 y un peso molecular de 22.000 Da, (e) RG 755, un PLG que tiene predominantemente grupos terminales de éster de alquilo en uno de los extremos de la cadena, una relación molar de lactida/glicolida de 75:25 y un peso molecular de 68.000 Da, (f) RG 502H, un PLG que tiene una relación molar de lactida/glicolida de 50:50 y que tiene predominantemente grupos terminales carboxilo libes en uno de los extremos de cadena y (g) RG 503H, un PLG que tiene una relación molar de lactida/glicolida de 50:50 y que tiene predominantemente grupos terminales carboxilo libes en uno de los extremos de cadena.

Además de grupos terminales carboxilo y éster de alquilo, el PLG también puede proporcionarse con grupos amina, hidroxilo, tiol, éster de succinimidilo o maleimida, entre otros, en al menos uno de los extremos de la cadena.

10 En determinadas realizaciones, las partículas se forman usando un polímero biodegradable cargado. En otras realizaciones concretas, las partículas se forman a partir de un polímero no cargado (por ejemplo, seleccionado entre aquellos descritos anteriormente) en presencia de una especie cargada y posteriormente se tratan con una especie cargada. Los ejemplos de dichas especies cargadas incluyen moléculas pequeñas iónicas, péptidos iónicos, polímeros iónicos y tensioactivos iónicos, entre otros.

15 Pueden proporcionarse dichas especies, por ejemplo, en una cantidad eficaz para promover una suspensión de partículas aceptables (por ejemplo, durante la formación de partículas y/o su resuspensión tras la liofilización). También pueden proporcionarse dichas especies, por ejemplo, en una cantidad eficaz para promover la adsorción de especies en las superficies de las partículas (por ejemplo, antígenos, adyuvantes inmunológicos, etc.). Por ejemplo, en determinadas realizaciones (por ejemplo, en los casos donde el antígeno que se vaya a administrar sea un antígeno que contiene péptido), pueden emplearse partículas que tienen una carga neta negativa para potenciar la adsorción. Como ejemplo adicional, en otras realizaciones concretas (por ejemplo, en los casos donde el antígeno que se vaya a administrar sea un antígeno que contiene polinucleótido), pueden emplearse partículas que tengan una carga neta positiva para potenciar la adsorción.

25 Puede medirse la carga neta de una población de partículas dada usando técnicas conocidas incluyendo la medición del potencial zeta de partículas. En determinadas realizaciones, tras la adición de agua en una cantidad tal que la composición de partículas está presente en una concentración de 25 mg/ml, se forma una suspensión en la que las partículas suspendidas tienen un potencial zeta que es mayor de + 20 mV (ara partículas cargadas positivamente) o de menos de - 20 mV (para partículas cargadas negativamente) a pH fisiológico.

30 En determinadas realizaciones, se prefieren tensioactivos cargados para conferir carga a las partículas. Los tensioactivos cargados incluyen tensioactivos catiónicos y aniónicos. Los tensioactivos catiónicos incluyen, por ejemplo, bromuro de cetiltrimetilamonio o "CTAB" (por ejemplo, cetrimida), cloruro de benzalconio, DDA (bromuro de dimetil dioctododecil amonio) y DOTAP (dioleoil-3-trimetilamonio-propano), entre otros. Los tensioactivos aniónicos incluyen, por ejemplo, SDS (dodecilsulfato de sodio), SLS (laurilsulfato de sodio), DSS (disulfosuccinato) y alcoholes grasos sulfatados, entre otros.

35 Pueden emplearse diversos procedimientos para producir partículas poliméricas de acuerdo con la invención.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, pueden formarse partículas poliméricas usando secado por pulverización y coacervación, tal como se describe en, por ejemplo, Thomasin y col., J. Controlled Release (1996) 41:131; Patente de los Estados Unidos n.º 2.800.457; Masters, K. (1976) Spray Drying 2^a Ed. Wiley, Nueva York; técnicas de recubrimiento por suspensión en aire, tales como recubrimiento en bandeja y recubrimiento de Wurster, tal como se describe por Hall y col., (1980) The "Wurster Process" in Controlled Release Technologies: Methods, Theory, and Applications (A.F. Kydonieus, ed.), Vol. 2, págs. 133-154 CRC Press, Boca Raton, Florida y Deasy, P.B., Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. (1988) S(2):99-139; y gelificación iónica, tal como describen, por ejemplo, Lim y col., Science (1980) 210:908-910.

45 En algunas realizaciones, pueden formarse partículas usando un procedimiento de evaporación de disolvente de aceite en agua (o/W) o de agua en aceite en agua (w/o/w) o usando un procedimiento de nanoprecipitación.

El procedimiento de evaporación de disolvente w/o/w se describe, por ejemplo, en O'Hagan y col., Vaccine (1993) 11:965-969, Jeffery y col., Pharm. Res. (1993) 10:362 y el documento WO 00/06123 de O'Hagan y col. En general, se disuelve un polímero de interés, tal como PLG, en un disolvente orgánico, tal como cloruro de dimetilo (también denominado cloruro de metileno y diclorometano), acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, cloroformo y similares. 50 Después, se combina la solución de polímero con un primer volumen de solución acuosa y se emulsiona para formar una emulsión de agua en aceite. La solución acuosa puede ser, por ejemplo, agua desionizada, suero salino normal, una solución tamponada, por ejemplo, suero salino tamponado con fosfato (PBS) o una solución tamponada de citrato de sodio/ácido etilendiaminotetraacético (citrato de sodio/EDTA), entre otros. Normalmente, la relación en volumen de solución de polímero a solución acuosa varía de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1, más típicamente aproximadamente 10:1. El procedimiento de emulsionado se lleva a cabo usando cualquier equipo adecuado para esta tarea y normalmente, es un dispositivo de alta cizalladura, tal como, por ejemplo, un homogeneizador. Después, se combina un volumen de la emulsión de agua en aceite con un segundo volumen mayor de una solución acuosa, que normalmente contiene un tensioactivo, por ejemplo, un tensioactivo no cargado

(por ejemplo, PVA (alcohol polivinílico), povidona (también conocida como polivinilpirrolidona o PVP), ésteres de sorbitán, polisorbatos, monoéteres de glicol polioxietilados, alquil fenoles polioxietilados o poloxámeros, entre otros), un tensioactivo catiónico (descrito más adelante) o un tensioactivo aniónico (descrito más adelante). La relación en volumen de solución acuosa a la emulsión de agua en aceite se encuentra típicamente en el intervalo de 5 aproximadamente 2:1 a 10:1, más típicamente aproximadamente 4:1. Después, se homogeneiza esta mezcla para producir una doble emulsión de w/o/w estable. Después, se evaporan los disolventes orgánicos para proporcionar partículas. Las partículas producidas en presencia de tensioactivos cargados, tales como tensioactivos aniónicos o catiónicos, pueden proporcionar partículas con una superficie que tiene una carga neta negativa o neta positiva, que pueden adsorber una gran variedad de moléculas. Por ejemplo, las partículas fabricadas con tensioactivos 10 aniónicos, tales como dodecilsulfato de sodio (SDS), por ejemplo, partículas de SDS-PLG, pueden adsorber especies cargadas positivamente, por ejemplo, especies que contienen polipéptido, tales como proteínas. De forma análoga, las partículas fabricadas con tensioactivos catiónicos, tales como CTAB, por ejemplo, partículas de PLG/CTAB, pueden adsorber especies cargadas negativamente, por ejemplo, especies que contienen polinucleótido, tales como ADN, ARN u oligonucleótidos.

15 El procedimiento de evaporación de disolvente de aceite en agua (o/w) es similar al procedimiento de evaporación de disolvente de w/o/w descrito en el párrafo anterior. En general, se disuelve un polímero de interés, tal como PLG, en un disolvente orgánico, tal como cloruro de dimetilo (también denominado cloruro de metileno y diclorometano), acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, cloroformo y similares. Después, se combina la solución de polímero con un volumen de solución acuosa y se emulsiona para formar una emulsión o/w. La solución acuosa puede ser, por ejemplo, agua para inyección, agua desionizada, suero salino normal, una solución tamponada, por ejemplo, suero salino tamponado con fosfato (PBS) o una solución tamponada de citrato de sodio/ácido etilendiaminotetraacético (citrato de sodio/EDTA), entre otros. La solución acuosa contiene normalmente un tensioactivo, por ejemplo, un tensioactivo no cargado, un tensioactivo catiónico o un tensioactivo aniónico. Normalmente, la relación en volumen de la solución acuosa a la solución de polímero varía de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 25:1, más 20 típicamente aproximadamente 8:1. El procedimiento de emulsionado se lleva a cabo usando cualquier equipo adecuado para esta tarea y normalmente, es un dispositivo de alta cizalladura, tal como, por ejemplo, un homogeneizador. Después, se evaporan los disolventes orgánicos para proporcionar partículas. Como en el caso anterior, las partículas producidas en presencia de tensioactivos cargados, tales como tensioactivos aniónicos o catiónicos, pueden proporcionar partículas con una superficie que tiene una carga neta negativa o neta positiva, que 25 pueden adsorber una gran variedad de moléculas.

30 El procedimiento de nanoprecipitación, también citado como procedimiento de desplazamiento de disolvente, es otro ejemplo de un procedimiento adecuado para formar partículas para su uso en la invención. Véase, por ejemplo, la Patente Europea n.º 0274961B1, titulada "Process for the preparation of dispersible colloidal systems of a substance in the form of nanocapsules", Devissaguet y col., Patente de los Estados Unidos n.º 5.049.322 con el mismo título, 35 Fessi y col., Patente de los Estados Unidos n.º 5.118.528, titulada "Process for the preparation of dispersible colloidal systems of a substance in the form of microparticles", y Wendorf y col., documento WO 2008/051245, titulado "Nanoparticles for use in Immunogenic compositions". En esta técnica, por ejemplo, puede disolverse un polímero en un disolvente orgánico (por ejemplo, un disolvente orgánico hidrófilo, tal como acetona, etanol, etc.). Después, puede combinarse la solución orgánica resultante con un disolvente adicional, que es miscible con el disolvente orgánico, a 40 la vez que es un no disolvente para el polímero, típicamente una solución acuosa. La solución acuosa puede ser, por ejemplo, agua desionizada, suero salino normal, una solución tamponada, tal como, por ejemplo, suero salino tamponado con fosfato (PBS) o una solución tamponada de citrato de sodio/ácido etilendiaminotetraacético (citrato de sodio/EDTA). Después, puede combinarse la solución orgánica y la solución acuosa en volúmenes relativos 45 adecuados (por ejemplo, típicamente de 1:2 a 2:1, más típicamente aproximadamente 1:1). Por ejemplo, puede verterse o inyectarse la solución orgánica en el no disolvente mientras se mantiene en agitación o viceversa. Al seleccionar un sistema en el que el polímero es soluble en el disolvente orgánico, aunque es significativamente menos soluble en la mezcla miscible del disolvente orgánico con el no disolvente, puede formarse una suspensión de partículas de manera prácticamente instantánea. Posteriormente, puede eliminarse el disolvente orgánico de la suspensión, por ejemplo, por evaporación.

50 En algunas realizaciones, es deseable proporcionar una o más especies adicionales (además del polímero), que pueden estar asociadas con el interior (por ejemplo, atrapadas) y/o la superficie (por ejemplo, por adsorción, unión covalente, co-liofilización, etc.) de las partículas o pueden estar no asociadas con las partículas. Dichas especies adicionales pueden incluir, por ejemplo, agentes para ajustar la tonicidad o el pH, agentes crioprotectores, como agentes inductores de carga de partículas (por ejemplo, tensioactivos cargados, polímeros cargados, etc.), 55 adyuvantes inmunológicos (por ejemplo, un compuesto de benzonaftiridina u otro adyuvante), antígenos y similares.

60 Pueden proporcionarse dichas especies adicionales durante el procedimiento de formación de partículas. En las técnicas de formación de partículas descritas anteriormente (por ejemplo, evaporación de disolvente de w/o/w, evaporación de disolvente o/w, nanoprecipitación, etc.), las soluciones orgánicas y/o acuosas empleadas pueden además contener, por lo tanto, diversas especies adicionales según se deseé. Por ejemplo, pueden añadirse estas especies adicionales (a) a una solución orgánica, en caso de encontrarse en forma soluble en aceite o dispersable en aceite o (b) a una solución acuosa, en caso de encontrarse en forma soluble en agua o dispersable en agua. Por ejemplo, en el ejemplo 198 más adelante, se añade un compuesto de benzonaftiridina a la solución orgánica para encapsular el compuesto de benzonaftiridina.

En otras realizaciones, pueden añadirse una o más especies adicionales después de la formación de partículas (normalmente después de la eliminación del disolvente orgánico, así como después de las etapas de lavado, en caso de haberlas). Estas especies adicionales se añaden frecuentemente a las partículas en forma de una solución o dispersión acuosa. Estas especies pueden, por ejemplo, encontrarse en solución y/o acumularse en la interfaz de la partícula-solución, por ejemplo, estar adsorvidas en la superficie de la partícula.

Una vez que se ha formado una composición de partículas adecuada que comprende partículas (por ejemplo, usando las técnicas anteriormente descritas u otras), puede liofilizarse para su futuro uso. En diversas realizaciones, se co-liofiliza(n) una o más especies adicionales con las partículas. Por ejemplo, en el ejemplo 199 más adelante, se co-liofilizan con las partículas un compuesto de benzonaftiridina y tres antígenos de MenB (véanse los viales 4 y 5).

10 Los antígenos para su uso con las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, uno o más de los siguientes antígenos expuestos más adelante o antígenos procedentes de uno o más de los patógenos expuestos más adelante. Las proporciones p/p de antígeno a polímeros típicas en las composiciones de la presente invención varían del 0,05% al 25% en peso, por ejemplo, en el intervalo del 0,05% al 0,1% al 0,25% al 0,5% al 1% al 2,5% al 5% al 10% al 25%, entre otras posibilidades.

15 **Antígenos bacterianos**

Los antígenos bacterianos adecuados para su uso en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, proteínas, polisacáridos, lipopolisacáridos y vesículas de membrana externa que se aíslan, purifican o proceden de una bacteria. En determinadas realizaciones, los antígenos bacterianos incluyen lisados bacterianos y formulaciones de bacterias inactivadas. En determinadas realizaciones, los antígenos bacterianos se producen por expresión recombinante. En determinadas realizaciones, los antígenos bacterianos incluyen epítopos que están expuestos en la superficie de las bacterias durante al menos una etapa de su ciclo vital. Los antígenos bacterianos se encuentran preferentemente conservados entre múltiples serotipos. En determinadas realizaciones, los antígenos bacterianos incluyen antígenos procedentes de una o más de las bacterias expuestas a continuación, así como los ejemplos de antígenos específicos identificados a continuación:

30 *Neisseria meningitidis*: Los antígenos de *Meningitidis* incluyen, pero sin limitación, proteínas, sacáridos (incluyendo un polisacárido, oligosacárido, lipooligosacárido o lipopolisacárido) o vesículas de la membrana externa purificadas o procedentes de un serogrupo de *N. meningitidis*, tal como A, C, W135, Y, X y/o B. En determinadas realizaciones, los antígenos de proteína de *meningitidis* se seleccionan entre adherencias, autotransportadores, toxinas, proteínas de adquisición de Fe y proteínas asociadas a membranas (preferentemente, proteína integral de la membrana externa).

35 *Streptococcus pneumoniae*: Los antígenos de *Streptococcus pneumoniae* incluyen, pero sin limitación, un sacárido (incluyendo un polisacárido o un oligosacárido) y/o una proteína de *Streptococcus pneumoniae*. El sacárido puede ser un polisacárido que tiene el tamaño que surge durante la purificación del sacárido de la bacteria o puede ser un oligosacárido logrado por fragmentación de dicho polisacárido. En el producto heptavalente PREVNAR™, por ejemplo, 6 de los sacáridos se presentan como polisacáridos intactos, mientras que uno (el serotipo 18C) se presenta como un oligosacárido. En determinadas realizaciones, los antígenos de sacáridos se seleccionan entre uno o más de los siguientes serotipos neumocócicos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y/o 33F. Una composición inmunogénica 40 puede incluir múltiples serotipos, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o más serotipos. Se conocen en la técnica combinaciones de conjugado 7-valentes, 9-valentes, 10-valentes, 11-valentes y 13-valentes, así como una combinación de conjugado 23-valente. Por ejemplo, una combinación 10-valente puede incluir sacáridos de los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Una combinación 11-valente puede incluir además sacárido del serotipo 3. Una combinación 12-valente puede añadir 45 a la mezcla 10-valente: los serotipos 6A y 19A; 6A y 22F; 19A y 22F; 6A y 15B; 19A y 15B; r 22F y 15B; Una combinación 13-valente puede añadir a la mezcla 11-valente: los serotipos 19A y 22F; 8 y 12F; 8 y 15B; 8 y 19A; 8 y 22F; 12F y 15B; 12F y 19A; 12F y 22F; 15B y 19A; 15B y 22F. etc. En determinadas realizaciones, los 50 antígenos proteicos pueden seleccionarse de una proteína identificada en los documentos WO98/18931, WO98/18930, la Patente de los Estados Unidos 6.699.703, la Patente de los Estados Unidos 6.800.744, los documentos WO97/43303, WO97/37026, WO 02/079241, WO 02/34773, WO 00/06737, WO 00/06738, WO 00/58475, WO 2003/082183, WO 00/37105, WO 02/22167, WO 2003/104272, WO 02/08426, WO 01/12219, WO 99/53940, WO 01/81380, WO 2004/092209, WO 00/76540, WO 2007/116322, LeMieux y col., Infect. Immn. (2006) 74:2453-2456, Hoskins y col., J. Bacteriol. (2001) 183:5709-5717, Adamou y col., Infect. Immun. (2001) 69(2):949-958, Briles y col., J. Infect. Dis. (2000) 182:1694-1701, Talkington y col., Microb. Pathog. (1996) 21 (1): 17-22, Bethe y col., FEMS Microbiol. Lett. (2001) 205(1):99-104, Brown y col., Infect. Immn. (2001) 69:6702-6706, Whalen y col., FEMS Immunol. Med. Microbiol. (2005) 43:73-80, Jomaa y col., Vaccine (2006) 24(24):5133-5139.

55 En otras realizaciones, las proteínas de *Streptococcus pneumoniae* pueden seleccionarse entre la familia de la triada de polihistidina (PhtX), la familia de proteínas de unión a colina (CbpX), truncados de CbpX, familia de LytX, truncados de LytX, proteínas quiméricas de truncado de CbpX-truncado de LytX, neumolisinina (Ply), PspA, PsaA, Spl28, SpIOI, SpI30, SpI25, SpI33, subunidades de pilus neumocócicos. *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus de grupo A*): Los antígenos del grupo A de *Streptococcus* incluyen, pero sin limitación, una proteína identificada en los documentos WO 02/34771 o WO 2005/032582 (incluyendo GAS

- 40), fusiones de fragmentos de proteínas GAS M (incluyendo aquellas descritas en el documento WO 02/094851 y Dale, Vaccine (1999) 17:193-200 y Dale, Vaccine 14(10): 944-948), proteína de unión a fibronectina (Sfb1), proteína asociada con heme estreptocócica (Shp) y estreptolisin S (Saga).
- 5 *Moraxella catarrhalis*: Los antígenos de *Moraxella* incluyen, pero sin limitación, antígenos identificados en los documentos WO 02/18595 y WO 99/58562, proteínas antigénicas de la membrana externa (HMW-OMP), antígeno C y/o LPS.
- 10 *Bordetella pertussis*: Los antígenos de *pertussis* incluyen, pero sin limitación, holotoxina de *pertussis* (PT) y hemaglutinina filamentosa (FHA) de *B. pertussis*, opcionalmente también en combinación con pertactina y/o aglutinógenos 2 y 3. *Burkholderia*: Los antígenos de *Burkholderia* incluyen, pero sin limitación *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei* y *Burkholderia cepacia*.
- 15 *Staphylococcus aureus*: Los antígenos de *Staphylococcus aureus* incluyen, pero sin limitación, un polisacárido y/o proteína de *S. aureus*. Los polisacáridos de *S. aureus* incluyen, pero sin limitación, los polisacáridos capsulares de tipo 5 y de tipo 8 (CP5 y CP8) opcionalmente conjugados a exotoxina A recombinante de *Pseudomonas aeruginosa*, tal como Staph-VAX™, polisacáridos de tipo 336 (336PS), adherencias intercelulares de polisacáridos (PIA, también conocidas como PNAG). Las proteínas de *S. aureus* incluyen, pero sin limitación, antígenos procedentes de proteínas de superficie, invasinas (leucocidina, cinasas, hialuronidasa), factores de superficie que inhiben el atrapamiento fagocítico (cápsula, proteína A), los carotenoides, la producción de catalasa, la proteína A, la coagulasa, el factor de coagulación y/o toxinas que dañan membranas (opcionalmente detoxificadas) que lisan las membranas de células eucariotas (hemolisinas, leucotoxina, leucocidina). En determinadas realizaciones, los antígenos de *S. aureus* pueden seleccionarse de una proteína identificada en los documentos WO 02/094868, WO 2008/019162, WO 02/059148, WO 02/102829, WO 03/011899, WO 2005/079315, WO 02/077183, WO 99/27109, WO 01/70955, WO 00/12689, WO 00/12131, WO 2006/032475, WO 2006/032472, WO 2006/032500, WO 2007/113222, WO 2007/113223, WO 2007/113224. En otras realizaciones, los antígenos de *S. aureus* pueden seleccionarse entre IsdA, IsdB, IsdC, SdrC, SdrD, SdrE, ClfA, ClfB, SasF, SasD, SasH (AdsA), Spa, EsaC, EsxA, EsxB, Emp, HlaH35L, CP5, CP8, PNAG, 336PS.
- 20 *Staphylococcus epidermidis*: Los antígenos de *S. epidermidis* incluyen, pero sin limitación, antígeno asociado con slime (SAA). *Clostridium tetani* (tétanos): Los antígenos del tétanos incluyen, pero sin limitación, toxoide tetánico (TT). En determinadas realizaciones, dichos antígenos se usan como proteína transportadora conjuntamente/conjugada con las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento.
- 25 *Clostridium perfringens*: Los antígenos incluyen, pero sin limitación, toxina épsilon de *Clostridium perfringens*.
- 30 *Clostridium botulinum* (Botulismo): Los antígenos del botulismo incluyen, pero sin limitación, los procedentes de *C. botulinum*. *Corynebacterium diphtheriae* (Difteria): Los antígenos de la difteria incluyen, pero sin limitación, toxina diftérica, preferentemente detoxificada, tal como CRM₁₉₇. Además, se contemplan antígenos capaces de modular, inhibir o asociarse con la ribosilación del ADN para su combinación/coadministración/conjugación con las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento. En determinadas realizaciones, se usan toxoides de difteria como proteínas transportadoras.
- 35 *Haemophilus influenzae B* (Hib): Los antígenos de Hib incluyen, pero sin limitación, un antígeno sacárido de Hib.
- 40 *Pseudomonas aeruginosa*: Los antígenos de *Pseudomonas* incluyen, pero sin limitación, endotoxina A, proteína Wzz, LPS de *P. aeruginosa*, LPS aislada de PAO1 (serotipo O5) y/o proteínas de la membrana exterior, incluyendo las proteínas F de la membrana externa (OprF).
- 45 *Legionella pneumophila*. Antígenos bacterianos procedentes de *Legionella pneumophila*.
- 50 *Coxiella burnetii*. Antígenos bacterianos procedentes de *Coxiella burnetii*.
- 55 *Brucella*. Antígenos bacterianos procedentes de *Brucella*, incluyendo, pero sin limitación, *B. abortus*, *B. canis*, *B. melitensis*, *B. neotomae*, *B. ovis*, *B. suis* y *B. pinnipediae*.
- 60 *Francisella*. Antígenos bacterianos procedentes de *Francisella*, incluyendo, pero sin limitación, *F. novicida*, *F. philomiragia* y *F. tularensis*.
- 65 *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus del grupo B*): Los antígenos del grupo B de *Streptococcus* incluyen, pero sin limitación, un antígeno proteico o de sacárido identificado en los documentos WO 02/34771, WO 03/093306, WO 04/041157 o WO 2005/002619 (incluyendo las proteínas GBS 80, GBS 104, GBS 276 y GBS 322 e incluyendo antígenos de sacáridos procedentes de los serotipos Ia, Ib, Ia/c, II, III, IV, V, VI, VII y VIII).
- 70 *Neisseria gonorrhoeae*: Los antígenos de *gonorrhoeae* incluyen, pero sin limitación, la proteína Por (o porina), tal como PorB (véase Zhu y col., Vaccine (2004) 22:660 - 669), una proteína de unión a transferrina, tal como TbpA y TbpB (véase Price y col., Infection and Immunity (2004) 71(1):277 - 283), una proteína de opacidad (tal como Opa), una proteína modificable por reducción (Rmp) y preparaciones de vesículas de membrana externa (OMV) (véase Plante y col., J Infectious Disease (2000) 182:848 - 855), véanse también, por ejemplo, los documentos WO99/24578, WO99/36544, WO99/57280, WO02/079243.
- 75 *Chlamydia trachomatis*: Los antígenos de *Chlamydia trachomatis* incluyen, pero sin limitación, antígenos procedentes de los serotipos A, B, Ba y C (agentes de tracoma, una causa de ceguera), los serotipos L₁, L₂ y L₃ (asociado con el linfogranuloma venéreo) y los serotipos D-K. En determinadas realizaciones, los antígenos de *Chlamydia trachomatis* incluyen, pero sin limitación, un antígeno identificado en los documentos WO 00/37494, WO 03/049762, WO 03/068811 o WO 05/002619, incluyendo PepA (CT045), LcrE (CT089), ArtJ (CT381), DnaK (CT396), CT398, similar a OmpH (CT242), L7/I12 (CT316), OmcA (CT444), AtosS (CT467), CT547, Eno (CT587), HrtA (CT823) y MurG (CT761).
- 80 *Treponema pallidum* (Sífilis): Los antígenos de la sífilis incluyen, pero sin limitación, el antígeno TmpA.
- 85 *Haemophilus ducreyi* (causante del chancroide): Los antígenos de *ducreyi* incluyen, pero sin limitación, la proteína de la membrana externa (DsrA).

- 5 *Enterococcus faecalis* o *Enterococcus faecium*: Los antígenos incluyen, pero sin limitación, una repetición de trisacárido u otros antígenos procedentes de *Enterococcus*.
- 10 *Helicobacter pylori*: Los antígenos de *H. pylori* incluyen, pero sin limitación, Cag, Vac, Nap, HopX, HopY y/o el antígeno de ureasa.
- 15 5 *Staphylococcus saprophyticus*: Los antígenos incluyen, pero sin limitación, el antígeno de hemaglutinina de 160 kDa de *S. saprophyticus*.
- 20 Los antígenos de *Yersinia enterocolitica* incluyen, pero sin limitación, LPS.
- 25 10 *E. coli*: Los antígenos de *E. coli* pueden proceder de *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* agregativa (EAggEC), *E. coli* difusamente adherente (DAEC), *E. coli* enteropatogénica (EPEC), *E. coli* patogénica extraintestinal (ExPEC) y/o *E. coli* enterohemorrágica (EHEC). Los antígenos de ExPEC incluyen, pero sin limitación, factor de colonización accesorio (orf3526), orf353, proteína de dominio similar a Ig bacteriano (grupo 1) (orf405), orf1364, transportador de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia de NodT (orf1767), gspK (orf3515), gspJ (orf3516), receptor sideróforo dependiente de tonB (orf3597), proteína fimbrial (orf3613), upec-948, upec-1232, un precursor de cadena de la proteína fimbrial de tipo 1 (upec-1875), homólogo de yap H (upec-2820) y hemolisina A (recp-3768).
- 30 15 *Bacillus anthracis* (ántrax): Los antígenos de *B. anthracis* incluyen, pero sin limitación, componentes A (factor letal (LF) y factor de edema (EF)), que pueden compartir ambos un componente B común como antígeno protector (PA). En determinadas realizaciones, los antígenos de *B. anthracis* están opcionalmente detoxificados.
- 35 20 *Yersinia pestis* (peste bubónica): Los antígenos de la peste bubónica incluyen, pero sin limitación, el antígeno capsular F1, LPS, antígeno V de *Yersinia pestis*.
- 40 25 *Mycobacterium tuberculosis*: Los antígenos de la tuberculosis incluyen, pero sin limitación, lipoproteínas, LPS, antígenos BCG, una proteína de fusión del antígeno 85B (Ag85B), ESAT-6 opcionalmente formulado en vesículas de lípido catiónico, antígenos asociados a isocitrato deshidrogenasa de *Mycobacterium tuberculosis* y antígenos MPT51.
- 45 30 *Rickettsia*: Los antígenos incluyen, pero sin limitación, proteínas de la membrana externa, incluyendo la proteína A y/o B de la membrana externa (OmpB), LPS y el antígeno de proteína de superficie (SPA).
- 50 35 *Listeria monocytogenes*: Los antígenos bacterianos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de *Listeria monocytogenes*.
- 55 40 *Chlamydia pneumoniae*: Los antígenos incluyen, pero sin limitación, aquellos identificados en el documento WO 02/02606.
- 60 45 *Vibrio cholerae*: Los antígenos incluyen, pero sin limitación, antígenos de proteinasa, LPS, en particular lipopolisacáridos de *Vibrio cholerae* II, polisacáridos específicos de O1 Inaba O, *V. cholera* 0139, antígenos de la vacuna IEM108 y toxina de *Zonula occludens* (Zot).
- 65 50 *Salmonella typhi* (fiebre tifoidea): Los antígenos incluyen, pero sin limitación, polisacáridos capsulares, preferentemente conjugados (Vi, es decir, vax-TyVi).
- 70 55 *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme): Los antígenos incluyen, pero sin limitación, lipoproteínas (tales como OspA, OspB, Osp C y Osp D), otras proteínas de superficie, tales como las proteínas relacionadas con OspE (Erps), proteínas de unión a decorina (tales como DbpA) y proteínas VI antigenéticamente variables, tales como antígenos asociados con P39 y P13 (una proteína integral de membrana, proteína de variación antigenética VlsE).
- 75 60 *Porphyromonas gingivalis*: Los antígenos incluyen, pero sin limitación, proteína de la membrana externa de *P. gingivalis* (OMP). *Klebsiella*: Los antígenos incluyen, pero sin limitación, un OMP, incluyendo OMP A o un polisacárido opcionalmente conjugado a toxoide tetánico.
- 80 Otros antígenos bacterianos usados en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, antígenos capsulares, polisacáridos antigenéticas o proteínas antigenéticas de cualquiera de las anteriores. Otros antígenos bacterianos usados en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, una preparación de vesículas de membrana externa (OMV). De manera adicional, otros antígenos bacterianos usados en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, versiones vivas, atenuadas y/o purificadas de cualquiera de las bacterias anteriormente mencionadas. En determinadas realizaciones, los antígenos bacterianos usados en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento proceden de bacterias gramnegativas, mientras que, en otras realizaciones proceden de grampositivas. En determinadas realizaciones, los antígenos bacterianos usados en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento proceden de bacterias aerobias, mientras que, en otras realizaciones proceden de bacterias anaerobias.
- 85 85 En determinadas realizaciones, cualquiera de los sacáridos de origen bacteriano anteriores (polisacáridos, LPS, LOS u oligosacáridos) se conjugan a otro agente o antígeno, tal como una proteína transportadora (por ejemplo, CRM₁₉₇). En determinadas realizaciones, dichas conjugaciones son conjugaciones directas efectuadas mediante aminación reductora de restos de carbonilo en el sacárido a grupos amino en la proteína. En otras realizaciones, los sacáridos se conjugan a través de un enlazador, tal como con succinamida u otros enlaces proporcionados en Bioconjugate Techniques, 1996 y CRC, Chemistry of Protein Conjugation and Cross-Linking, 1993.
- 90 90 En determinadas realizaciones útiles para el tratamiento o la prevención de la infección por *Neisseria* y enfermedades y trastornos relacionados, pueden encontrarse proteínas recombinantes de *N. meningitidis* para su uso en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento en los documentos WO99/24578, WO99/36544, WO99/57280, WO00/22430, WO96/29412, WO01/64920, WO03/020756,

WO2004/048404 y WO2004/032958. Dichos antígenos pueden usarse solos o en combinaciones. En los casos en los que se combinan múltiples proteínas purificadas, es útil usar una mezcla de 10 o menos (por ejemplo, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2) antígenos purificados.

5 Una combinación de antígenos particularmente útil para su uso en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento se divulga en Giuliani y col. (2006) Proc Natl Acad Sci U S A 103(29): 10834-9 y el documento WO2004/032958 y por tanto, una composición inmunogénica puede incluir 1, 2, 3, 4 o 5 de: (1) una proteína "NadA" (también conocida como GNA1994 y NMB1994); (2) una proteína "fHBP" (también conocida como "741", LP2086, GNA1870 y NMB1870); (3) una proteína "936" (también conocida como GNA2091 y NMB2091); (4) una proteína "953" (también conocida como GNA1030 y NMB1030); y (5) una proteína "287" (también conocida como GNA2132 y NMB2132). Otras posibles combinaciones de antígenos pueden comprender una proteína de unión a transferrina (por ejemplo, TbpA y/o TbpB) y un antígeno Hsf. Otros posibles antígenos purificados para su uso en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen proteínas que comprenden una de las siguientes secuencias de aminoácidos: SEQ ID NO: 650 del documento WO99/24578; SEQ ID NO: 878 del documento WO99/24578; SEQ ID NO: 884 del documento WO99/24578; SEQ ID NO: 4 del documento WO99/36544; SEQ ID NO: 598 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 818 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 864 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 866 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 1196 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 1272 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 1274 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 1640 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 1788 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 2288 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 2466 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 2554 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 2576 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 2606 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 2608 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 2616 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 2668 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 2780 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 2932 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 2958 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 2970 del documento WO99/57280; SEQ ID NO: 2988 del documento WO99/57280 (cada una de las secuencias de aminoácidos anteriores queda incorporada al presente documento por referencia al documento citado) o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que: (a) tiene un 50% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% o más) respecto de dichas secuencias; y/o (b) comprende un fragmento de al menos n aminoácidos consecutivos de dichas secuencias, en el que n es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos para (b) comprenden un epítopo de la secuencia relevante. Pueden incluirse más de uno (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6) de estos polipéptidos en las composiciones inmunogénicas.

35 El antígeno fHBP se encuentra en tres variantes distintas (documento WO2004/048404). Una vacuna de serogrupo de *N. meningitidis* a base de las composiciones inmunogénicas divulgadas en el presente documento que utiliza uno de los compuestos divulgados en el presente documento puede incluir una sola variante de fHBP, pero será útil incluir una fHBP de cada una de dos o las tres variantes. Por lo tanto, la composición inmunogénica puede incluir una combinación de dos o tres fHBP purificadas diferentes, seleccionados entre: (a) una primera proteína, que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un a% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 1 y/o que comprende una secuencia de aminoácidos que consiste en un fragmento de al menos x aminoácidos contiguos de la SEQ ID NO: 1; (b) una segunda proteína, que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un b% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 2 y/o que comprende una secuencia de aminoácidos que consiste en un fragmento de al menos y aminoácidos contiguos de la SEQ ID NO: 2; y/o (c) una tercera proteína, que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un c% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 3 y/o que comprende una secuencia de aminoácidos que consiste en un fragmento de al menos z aminoácidos contiguos de la SEQ ID NO: 3.

45 **SEQ ID NO: 1**

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQLSLTLDQSVRKNEKLKAAQGAEKTYGN
 GDSLNTGKLKNDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFQTEQI
 QDSEHSGKMKVAKRQFRIGDIAGEHTSFDKLPEGGRATYRGTAFGSDDAGGKLT
 YTIDFAAKQGNGKIEHLKSPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEKGS
 YSLGIFGGKAQEVAWSAEVKTVNGIRHIGLAAKQ

SEQ ID NO: 2

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQLTLDQSVRKNEKLKLAQGAEKTYGN
 GDSLNTGKLKNDKVSRFDFIRQIEVDGQLTLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKI
 NNPDKIDS LINQRSFLVSGLGGEHTAFNQLPDGKA EYHGKAFSSDDAGGKLTY
 TIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGT
 YHLALFGDRAQEIA GSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

SEQ ID NO: 3

VAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDSIPQNGTLTL SAQGAEKTFKAG
 DKD NSLNTGKLKNDKISRFDFVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVALQI
 EKINNPDKTDSLINQRSFLVSGLGGEHTAFNQLPGGKA EYHGKAFSSDDPN GRL
 HYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLEQNVELAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEK
 GTYHLALFGDRAQEIA GSATVKIGEKVHEIGIAGKQ.

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

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

15 En algunas realizaciones, las composiciones inmunogénicas divulgadas en el presente documento incluirán
 proteínas fHBP que están lipidadas, por ejemplo, en una cisteína N-terminal. En otras realizaciones, no estarán
 lipidadas.

20 Una composición inmunogénica útil tal como se divulga en el presente documento que incluye proteínas purificadas
 comprende una mezcla de: (i) un primer polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; (ii) un
 segundo polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5; y (iii) un tercer polipéptido que tiene la
 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6. Véase Giuliani y col. (2006) Proc Natl Acad Sci U S A 103(29): 10834-9
 y el documento WO2004/032958. Una composición inmunogénica útil tal como se divulga en el presente documento
 que incluye proteínas purificadas comprende una mezcla de: (i) un primer polipéptido que tiene al menos un a% de
 identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; (ii) un segundo polipéptido que
 tiene al menos un b% de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5; y (iii)
 25 un tercer polipéptido que tiene al menos un a% de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos
 de SEQ ID NO: 6.

SEQ ID NO: 4

MASPDVKSADTLSKPAAPVVSEKETEAKEDAPQAGSQGQGAPSAQGGQDMAA
VSEENTNGGAAATDKPKNEDEGAQNDMPQNAADTDSLTPNHTPASNMPAG
NMENQAPDAGESEQPANQPMANTADGMQGDDPSAGGENAGNTAAQGTNQ
AENNQTAGSQNPASSTNPSATNSGGDFGRTNVGNSVVIDGPSQNITLTHCKGDS
CSGNNFLDEEVQLKSEFEKLSADKISNYKKDGKNDKNDKFVGLVADSVQM
KGINQYIIFYKPKPTSFARFRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTG
HSGNIFAPEGNYRYLTYGAEKLPGGSYALRVQGEPSKGEMLAGTAVYNGEV
HFHTENGRPSPSRGRFAAKVDFGSKSVVDGIIDSGDGLHMGTKFKAAIDGNGF
KGTWTENGGDVSGKFYGPAGEEVAGKSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQDG
SGGGGATYKVDEYHANARFAIDHFNTSTNVGGFYGLTGSVEFDQAKRDGKIDI
TIPVANLQSGSQHFTDHLKSADIFDAAQYPDIRVSTKFNNGKKLVSDGNLT
MHGKTAPVKLKAEKFNCYQSPMAKTEVCGGDFSTTIDRTKWGVVDYLNVGM
TKSVRIDIQIEAAKQ

SEQ ID NO: 5

MVSAVIGSAAVGAKSAVDRRTGAQTDDNVMALRIETTARSYLRQNNQTKGY
TPQISVVGYNRHLLLQVATEGEKQFVGQIARSEQAAEGVYNYITVASLPRTA
GDIAGDTWNTSKVRATLLGISPATQARVKIVTYGNVTYVMGILTPEEQAQITQK
VSTTVGVQKVITLYQNYVQRGSGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQS
LTLDQSVRKNEKLKLAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNDKVSRFDFIRQIEVDG
QLITLESGEFQVYKQSHSALTAFQTEQIJDSEHSGKMKVAKRQFRIGDIAGEHTSF
DKLPEGGRATYRGTAFGSDDAGGKLTYTIDFAAKQGNGKIEHLKSPLENVDLA
AADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEKGSYSLGIFGGKAQEVAWSAEVKTVNGIR
HIGLAAKQ

SEQ ID NO: 6

ATNDDDVKKAATVAAIAAYNNGQEINGFKAGETIYDIDEDGTITKKDATAADV
EADDFKGLGLKKVVTNLTKTVNENKQNVDAKVAAESEIEKLTTKLADTAA
LADTDAALDATTNALNKLGENITTFAEETKTNIVKIDEKLEAVADTVDKHAEA
FNDIADSLDETNTKADEAVKTANEAKQTAEETKQNVDAKVAAETAAGKAEA
AAGTANTAADKAEAVAAKVTDIKADIATNKDNIACKKANSADVYTREESDSKF
VRIDGLNATTEKLDTRLASAEKSIADHDTRLNGLDKTVSDLRKETRQGLAEQA
ALSGLFQPYNVG.

Antígenos de vesículas bacterianas

Las composiciones inmunogénicas divulgadas en el presente documento pueden incluir vesículas de la membrana externa. Dichas vesículas de la membrana externa pueden obtenerse de una gran variedad de bacterias patógenas y usarse como componentes antigenicos de las composiciones inmunogénicas divulgadas en el presente

5 documento. Las vesículas para su uso como componentes antigenicos de dichas composiciones inmunogénicas incluyen cualquier vesícula proteoliposómica obtenida mediante la ruptura de una membrana externa bacteriana para formar vesículas de la misma que incluyen componentes proteicos de la membrana externa. Por lo tanto, el término incluye OMV (en ocasiones citadas como "bleb"), microvesículas (MV, véase, por ejemplo, el documento WO02/09643) y "OMV nativas" ("NOMV", véase, por ejemplo, Katial y col. (2002) *Infect. Immun.* 70:702-707).

10 Pueden usarse composiciones inmunogénicas divulgadas en el presente documento que incluyen vesículas de una o más bacterias patógenas en el tratamiento o la prevención de la infección por dichas bacterias patógenas y enfermedades y trastornos relacionados.

15 Las MV y NOMV son vesículas de membrana de origen natural que se forman espontáneamente durante el crecimiento bacteriano y se liberan al medio de cultivo. Las MV pueden obtenerse cultivando bacterias, tales como *Neisseria* en medio de cultivo de caldo, separando las células enteras de las MV más pequeñas en el medio de caldo de cultivo (por ejemplo, por filtración o por centrifugación a baja velocidad para sedimentar únicamente las células y no las vesículas más pequeñas) y después, recogiendo las MV del medio del que se han eliminado las células (por ejemplo, por filtración, por precipitación diferencial o por agregación de las MV, mediante centrifugado a alta velocidad para sedimentar las MV). Las cepas para su uso en la producción de MV pueden seleccionarse generalmente basándose en la cantidad de MV producidas en cultivo (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos 6.180.111 y el documento WO01/34642 que describen *Neisseria* con alta producción de MV).

20 Las OMV se preparan artificialmente a partir de bacterias y pueden prepararse usando tratamiento con detergente (por ejemplo, con desoxicolato) o por medios no detergentes (véase, por ejemplo, el documento WO04/019977). Los procedimientos para obtener preparaciones de OMV adecuadas se conocen bien en la técnica. Las técnicas para formar OMV incluyen el tratamiento de las bacterias con un detergente de sal de ácido biliar (por ejemplo, sales de ácido litocólico, ácido quenodesoxicólico, ácido ursodesoxicólico, ácido desoxicólico, ácido cólico, ácido ursocólico, etc., prefiriéndose el desoxicolato de sodio (documento EP0011243 y Fredriksen y col. (1991) *NIPH Ann.* 14(2):67-80) para tratar a *Neisseria*) a un pH lo suficientemente alto como para no precipitar el detergente (véase, por ejemplo, el documento WO01/91788). Pueden llevarse a cabo otras técnicas sustancialmente en ausencia de detergente (véase, por ejemplo, el documento WO04/019977) usando técnicas tales como ultrasonidos, homogeneización, microfluidización, cavitación, choque osmótico, molido, prensa francesa, mezclado, etc. Los procedimientos que no usan o que usan poco detergente pueden conservar antígenos útiles, tales como NspA en OMV de *Neisseria*. Por lo tanto, un procedimiento puede usar un tampón de extracción de OMV con aproximadamente un 0,5% o menos de desoxicolato, por ejemplo, aproximadamente un 0,2%, aproximadamente un 0,1%, <0,05% o cero.

30 En el documento WO05/004908 se describe un procedimiento útil para la preparación de OMV e implica ultrafiltración de OMV en bruto, en lugar de centrifugación a alta velocidad. El procedimiento puede implicar una etapa de ultracentrifugación después de haberse efectuado la ultrafiltración.

35 Pueden prepararse vesículas de cualquier cepa patógena, tal como *Neisseria meningitidis* para su uso con la invención. Las vesículas del serogrupo B de *Neisseria meningitidis* pueden ser de cualquier serotipo (por ejemplo, 1, 2a, 2b, 4, 14, 15, 16, etc.), cualquier serosubtipo y cualquier immunotipo (por ejemplo, L1; L2; L3; L3,3,7; L10; etc.). Los meningococos pueden ser de cualquier linaje adecuado, incluyendo linajes hiperinvasivos e hipervirulentos, por ejemplo, cualquiera de los siguientes siete linajes hipervirulentos: subgrupo I; subgrupo III; subgrupo IV1; complejo ET5; complejo ET37; clúster A4; linaje 3. Estos linajes se han definido mediante electroforesis de enzimas multi-locus (MLEE), pero también se ha usado tipado de secuencias multi-locus (MLST) para clasificar a los meningococos, por ejemplo, el complejo ET37 es el complejo ST11 por MLST, el complejo ET5 es ST-32 (ET-5), el linaje 3 es ST41/44, etc. Las vesículas pueden prepararse a partir de cepas que tengan uno de los siguientes subtipos: P1.2; P1.2,5; P1.4; P1.5; P1.5,2; P1.5,c; P1.5c,10; P1.7,16; P1.7,16b; P1.7h,4; P1.9; P1.15; P1.9,15; P1.12,13; P1.13; P1.14; P1.21,16; P1.22,14.

40 Las vesículas incluidas en las composiciones inmunogénicas divulgadas en el presente documento pueden prepararse a partir de cepas patógenas de tipo silvestre, tales como cepas de *N. meningitidis* o a partir de cepas mutantes. A modo de ejemplo, el documento WO98/56901 desvela preparaciones de vesículas obtenidas de *N. meningitidis* con un gen *fur* modificado. El documento WO02/09746 enseña que la expresión de *nspA* ha de estar regulada positivamente con la supresión génica concomitante de *porA* y *cps*. En los documentos WO02/0974, WO02/062378 y WO04/014417 se divulan mutantes con supresión génica de *N. meningitidis* para la producción de OMV. El documento WO06/081259 desvela vesículas en las que está regulado positivamente *fHBP*. Claassen y col. (1996) 14(10): 1001-8, desvelan la construcción de vesículas a partir de cepas modificadas para que expresen seis subtipos diferentes de *PorA*. También puede usarse *Neisseria* mutante con bajos niveles de endotoxina, logrados mediante la supresión génica de enzimas implicadas en la biosíntesis de LPS (véase, por ejemplo, el documento WO99/10497 y Steeghs y col. (2001) i20:6937-6945). Pueden usarse en la invención estos u otros mutantes.

Por lo tanto, las cepas del serogrupo B de *N. meningitidis* incluidas en las composiciones inmunogénicas divulgadas en el presente documento pueden expresar, en algunas realizaciones, más de un subtipo de *PorA*. Se han construido previamente cepas hexavalentes y nonavalentes de *PorA*. Estas cepas pueden expresar 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de los subtipos de *PorA*: P1.7,16; P1.5-1,2-2; P1.19,15-1; P1.5-2,10; P1.12 1,13; P1.7-2,4; P1.22,14; P1.7-1,1 y/o P1.18-1,3,6. En otras realizaciones, puede haberse regulado negativamente la expresión de *PorA* en una cepa, por ejemplo, en la que la cantidad de *PorA* se ha reducido en al menos un 20% (por ejemplo, >30%, > 40%, > 50%, > 60%, > 70%, > 80%, > 90%, > 95%, etc.) o incluso haberse suprimido, en relación con los niveles de tipo silvestre (por ejemplo, en relación con la cepa H44/76, tal como se divulga en el documento WO03/105890).

En algunas realizaciones, las cepas del serogrupo B de *N. meningitidis* pueden sobreexpresar (en relación con la cepa de tipo silvestre correspondiente) determinadas proteínas. Por ejemplo, las cepas pueden sobreexpresar NspA, la proteína 287 (documento WO01/52885 - también citada como NMB2132 y GNA2132), una o más de fHBP (documento WO06/081259 y Publicación de Patente de los Estados Unidos 2008/0248065 - también citada como proteína 741, NMB1870 y GNA1870), TbpA y/o TbpB (documento WO00/25811), Cu,Zn-superóxido dismutasa (documento WO00/25811), etc.

En algunas realizaciones, las cepas del serogrupo B de *N. meningitidis* pueden incluir una o más de las mutaciones de supresión y/o sobreexpresión. Los genes preferidos para su regulación negativa y/o supresión incluyen: (a) Cps, CtrA, CtrB, CtrC, CtrD, FrpB, GalE, HtrB/MsbB, LbpA, LbpB, LpxK, Opa, Opc, PilC, PorB, SiaA, SiaB, SiaC, SiaD, TbpA y/o TbpB (documento WO01/09350); (b) CtrA, CtrB, CtrC, CtrD, FrpB, GalE, HtrB/MsbB, LbpA, LbpB, LpxK, Opa, Opc, PhoP, PilC, PmrE, PmrF, SiaA, SiaB, SiaC, SiaD, TbpA y/o TbpB (documento WO02/09746); (c) ExbB, ExbD, rmpM, CtrA, CtrB, CtrD, GalE, LbpA, LpbB, Opa, Opc, PilC, PorB, SiaA, SiaB, SiaC, SiaD, TbpA y/o TbpB (documento WO02/062378); y (d) CtrA, CtrB, CtrD, FrpB, OpA, OpC, PilC, PorB, SiaD, SynA, SynB y/o Sync (documento WO04/014417).

En caso de usar una cepa mutante, en algunas realizaciones, puede tener una o más o todas las características siguientes: (i) LgtB y/o GalE reguladas negativamente o suprimidas para truncar la LOS meningocócica; (ii) TbpA regulada positivamente; (iii) Hsf regulada positivamente; (iv) Omp85 regulada positivamente; (v) LbpA regulada positivamente; (vi) NspA regulada positivamente; (vii) PorA suprimida; (viii) FrpB regulada negativamente o suprimida; (ix) Opa regulada negativamente o suprimida; (x) Opc regulada negativamente o suprimida; (xii) complejo génico cps eliminado. Una LOS truncada puede ser una que no incluya un epitopo de sialil-lacto-N-neotetraosa, por ejemplo, puede ser una LOS deficiente en galactosa. La LOS puede no tener una cadena α.

En caso de que esté presente LOS en una vesícula, es posible tratar la vesícula para unir sus componentes de LOS y proteína (conjugación "intra-bleb" (documento WO04/014417)).

Las composiciones inmunogénicas divulgadas en el presente documento pueden incluir mezclas de vesículas de diferentes cepas. A modo de ejemplo, el documento WO03/105890 desvela vacunas que comprenden composiciones de vesículas meningocócicas multivalentes, que comprenden una primera vesícula procedente de una cepa meningocócica con un serosubtipo prevalente en un país de uso y una segunda vesícula procedente de una cepa que no es necesariamente un serosubtipo presente en un país de uso. El documento WO06/024946 divulga combinaciones útiles de diferentes vesículas. En algunas realizaciones, puede usarse una combinación de vesículas de cepas de cada uno de los inmunotipos L2 y L3.

Los antígenos a base de vesículas pueden prepararse a partir de serogrupos de *N. meningitidis* distintos del serogrupo B (por ejemplo, el documento WO01/91788 desvela un proceso para el serogrupo A). Las composiciones inmunogénicas divulgadas en el presente documento pueden incluir, por consiguiente, vesículas preparadas a partir de serogrupos distintos de B (por ejemplo, A, C, W135 y/o Y) y de patógenos bacterianos distintos de *Neisseria*.

Antígenos víricos

Los antígenos víricos adecuados para su uso en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, virus inactivados (o muertos), virus atenuados, formulaciones de virus escindidos, formulaciones de subunidades purificadas, proteínas víricas que pueden estar aisladas, purificadas o proceder de un virus y partículas seudovíricas (VLP). En determinadas realizaciones, los antígenos víricos proceden de virus propagados en cultivo celular u otro sustrato. En otras realizaciones, los antígenos víricos se expresan de manera recombinante. En determinadas realizaciones, los antígenos víricos incluyen epitopos que están expuestos en la superficie del virus durante al menos una etapa de su ciclo vital. Los antígenos víricos se encuentran preferentemente conservados entre múltiples serotipos o aislados. Los antígenos víricos adecuados para su uso en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, antígenos procedentes de uno o más de los virus expuestos a continuación, así como los ejemplos de antígenos específicos identificados a continuación.

Orthomyxovirus: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un Orthomyxovirus, tal como el de la gripe A, B y C. En determinadas realizaciones, los antígenos de orthomyxovirus se seleccionan entre una o más de las proteínas víricas, incluyendo hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA), nucleoproteína (NP), proteína de matriz (M1), proteína de membrana (M2) o uno o más de los componentes de la transcriptasa

(PB1, PB2 y PA). En determinadas realizaciones, el antígeno vírico incluye HA y NA. En determinadas realizaciones, los antígenos de la gripe proceden de cepas de gripe interpandémicas (anuales), mientras que, en otras realizaciones, los antígenos de la gripe proceden de cepas con el potencial de provocar una pandemia (es decir, cepas de gripe con nueva hemaglutinina en comparación con la hemaglutinina en las cepas circulantes en la actualidad o cepas de la gripe que son patógenas en sujetos aviares y que tienen el potencial de transmitirse horizontalmente a la población humana o cepas de la gripe que son patógenas para seres humanos). Virus *Paramyxoviridae*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de virus *Paramyxoviridae*, tales como Pneumovirus (RSV), Paramyxovirus (PIV), Metapneumovirus y Morbillivirus (sarampión). *Pneumovirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un Pneumovirus, tal como el virus sincitial respiratorio (RSV), virus sincitial respiratorio bovino, el virus de la neumonía de ratones y el virus de la rinotraqueítis del pavo. Preferentemente, el Pneumovirus es RSV. En determinadas realizaciones, los antígenos de Pneumovirus se seleccionan entre una o más de las siguientes proteínas, incluyendo las proteínas de superficie Fusión (F), Glucoproteína (G) y proteína hidrófoba pequeña (SH), las proteínas de matriz M y M2, las proteínas de la nucleocápside N, P y L y las proteínas no estructurales NS1 y NS2. En otras realizaciones, los antígenos de Pneumovirus incluyen F, G y M. En determinadas realizaciones, los antígenos de Pneumovirus también se formulan en o proceden de virus químicos, tales como, únicamente a modo de ejemplo, virus químicos de RSV/PIV que comprenden componentes tanto de RSV como de PIV.

20 *Paramyxovirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un Paramyxovirus, los tipos 1 - 4 del virus paragripal (PIV), paperas, virus de Sendai, virus del simio 5, virus paragripal bovino, Nipahvirus, Henipavirus y virus de la enfermedad de Newcastle. En determinadas realizaciones, el Paramyxovirus es PIV o paperas. En determinadas realizaciones, los antígenos de paramyxovirus se seleccionan entre una o más de las siguientes proteínas: Hemaglutinina-Neuraminidasa (HN), proteínas de Fusión F1 y F2, Nucleoproteína (NP), Fosfoproteína (P), Proteína grande (L) y Proteína de matriz (M). En otras realizaciones, las proteínas de paramyxovirus incluyen HN, F1 y F2. En determinadas realizaciones, los antígenos de paramyxovirus también se formulan en o proceden de virus químicos, tales como, únicamente a modo de ejemplo, virus químicos de RSV/PIV que comprenden componentes tanto de RSV como de PIV. Las vacunas para las paperas disponibles comercialmente incluyen virus de las paperas vivo atenuado, ya sea en forma monovalente o en combinación con vacunas para el sarampión y la rubéola (MMR). En otras realizaciones, el Paramyxovirus es Nipahvirus o Henipavirus y los antígenos se seleccionan entre una o más de las siguientes proteínas: proteína de Fusión (F), proteína Glucoproteína (G), proteína de Matriz (M), proteína de Nucleocápside (N), proteína Grande (L) y Fosfoproteína (P).

25 *Poxviridae*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de *Orthopoxvirus*, tales como *Variola vera*, incluyendo, pero sin limitación, *Variola major* y *Variola minor*.

30 *Metapneumovirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, Metapneumovirus, tales como metapneumovirus humano (hMPV) y metapneumovirus aviar (aMPV). En determinadas realizaciones, los antígenos de metapneumovirus se seleccionan entre una o más de las siguientes proteínas, incluyendo las proteínas de superficie Fusión (F), Glucoproteína (G) y proteína hidrófoba pequeña (SH), las proteínas de matriz M y M2, las proteínas de la nucleocápside N, P y L. En otras realizaciones, los antígenos de metapneumovirus incluyen F, G y M. En determinadas realizaciones, los antígenos de metapneumovirus también se formulan en o proceden de virus químicos.

35 *Morbillivirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un Morbillivirus, tal como el sarampión. En determinadas realizaciones, los antígenos de morbillivirus se seleccionan entre una o más de las siguientes proteínas: hemaglutinina (H), Glucoproteína (G), factor de Fusión (F), proteína Grande (L), Nucleoproteína (NP), fosfoproteína de Polimerasa (P) y Matriz (M). Las vacunas para el sarampión disponibles comercialmente incluyen virus del sarampión vivo atenuado, típicamente en combinación con paperas y rubéola (MMR).

40 *Picornavirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de picornavirus, tales como Enterovirus, Rhinovirus, Heparnavirus, Parechovirus, Cardiovirus y Aphthovirus. En determinadas realizaciones, los antígenos proceden de Enterovirus, mientras que, en otras realizaciones, el enterovirus es Poliovirus. En otras realizaciones más, los antígenos proceden de Rhinovirus. En determinadas realizaciones, los antígenos se formulan en partículas seudovíricas (VLP).

45 *Enterovirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un Enterovirus, tales como los tipos 1, 2 o 3 de Poliovirus, los tipos 1 a 22 y 24 del virus Coxsackie A, los tipos 1 a 6 del virus Coxsackie B, los tipos 1 a 9, 11 a 27 y 29 a 34 de Echovirus (ECHO) y los Enterovirus 68 a 71. En determinadas realizaciones, los antígenos proceden de Enterovirus, mientras que, en otras realizaciones, el enterovirus es Poliovirus. En determinadas realizaciones, los antígenos de enterovirus se seleccionan entre uno o más de las siguientes proteínas de la Cápside VP0, VP1, VP2, VP3 y VP4. Las vacunas para la polio comercialmente disponibles incluyen la vacuna para la polio inactivada (IPV) y la vacuna para poliovirus oral (OPV). En determinadas realizaciones, los antígenos se formulan en partículas seudovíricas.

50 *Bunyavirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un *Orthobunyavirus*, tal como el virus de la encefalitis de California, un *Phlebovirus*, tal como el virus de la fiebre del valle del Rift o un *Nairovirus*, tal como el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.

55 *Rhinovirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de rhinovirus. En determinadas realizaciones, los antígenos de rhinovirus se seleccionan entre uno o más de las siguientes proteínas de la Cápside: VP0, VP1, VP2, VP2 y VP4. En determinadas realizaciones, los antígenos se formulan

- en partículas seudovíricas (VLP).
- Heparnavirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un Heparnavirus, tales como, únicamente a modo de ejemplo, virus de la hepatitis A (VHA). Las vacunas para el VHA disponibles comercialmente incluyen vacuna de VHA inactivado.
- 5 *Togavirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un Togavirus, tal como un Rubivirus, un Alphavirus o un Arterivirus. En determinadas realizaciones, los antígenos proceden de Rubivirus, tal como, solo a modo de ejemplo, el virus de la rubéola. En determinadas realizaciones, los antígenos de togavirus se seleccionan entre E1, E2, E3, C, NSP-1, NSPO-2, NSP-3 o NSP-4. En determinadas realizaciones, los antígenos de togavirus se seleccionan entre E1, E2 o E3. Las vacunas para la rubéola comercialmente disponibles incluyen un virus vivo adaptado al frío, típicamente en combinación con vacunas para las paperas y el sarampión (MMR).
- 10 *Flavivirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un Flavivirus, tal como el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (TBE), virus del dengue (tipos 1, 2, 3 o 4), virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis japonesa, virus de la selva de Kyasanur, virus de la encefalitis del Nilo occidental, virus de la encefalitis de San Luis, virus de la encefalitis vernoestival rusa, virus de la encefalitis de Powassan. En determinadas realizaciones, los antígenos de flavivirus se seleccionan entre PrM, M, C, E, NS-1, NS-2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5. En determinadas realizaciones, los antígenos de flavivirus se seleccionan entre PrM, M y E. Las vacunas para TBE disponibles comercialmente incluyen vacunas de virus inactivados. En determinadas realizaciones, los antígenos se formulan en partículas seudovíricas (VLP).
- 15 *Pestivirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un Pestivirus, tal como el virus de la diarrea vírica bovina (BVDV), fiebre porcina clásica (CSFV) o enfermedad de la frontera (BDV).
- 20 *Hepadnavirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un Hepadnavirus, tal como el virus de la hepatitis B. En determinadas realizaciones, los antígenos de hepadnavirus se seleccionan entre antígenos de superficie (L, M y S), antígenos de núcleo (HBc, HBe). Las vacunas para el VHB comercialmente disponibles incluyen vacunas de subunidades que comprenden el antígeno de superficie de proteína S.
- 25 *Virus de la hepatitis C*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un virus de la hepatitis C (VHC). En determinadas realizaciones, los antígenos del VHC se seleccionan entre uno o más de E1, E2, E1/E2, poliproteína NS345, poliproteína NS 345-núcleo, núcleo y/o péptidos de las regiones no estructurales.
- 30 En determinadas realizaciones, los antígenos del virus de la hepatitis C incluyen uno o más de los siguientes: proteínas E1 y/o E2 de VHC, complejos heterodiméricos de E1/E2, proteínas de núcleo y proteínas no estructurales o fragmentos de estos antígenos, en los que las proteínas no estructurales pueden modificarse opcionalmente para eliminar la actividad enzimática pero conservar la inmunogenicidad. En determinadas realizaciones, los antígenos se formulan en partículas seudovíricas (VLP).
- 35 *Rhabdovirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un Rhabdovirus, tales como un Lyssavirus (virus de la rabia) y Vesiculovirus (VSV). Los antígenos de Rhabdovirus pueden seleccionarse entre glucoproteína (G), nucleoproteína (N), proteína grande (L), proteínas no estructurales (NS). Las vacunas para el virus de la rabia disponibles comercialmente comprenden virus neutralizado cultivado en células humanas diploides o células fetales de pulmón de rhesus.
- 40 *Caliciviridae*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de Caliciviridae, tales como el virus de Norwalk y virus de tipo Norwalk, tales como el virus de Hawaii y el virus de la Montaña Nevada. En determinadas realizaciones, los antígenos se formulan en partículas seudovíricas (VLP).
- 45 *Coronavirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un Coronavirus, SARS, coronavirus respiratorio humano, bronquitis infecciosa aviar (IBV), virus de la hepatitis de ratón (MHV) y virus de la gastroenteritis transmisible porcina (TGEV). En determinadas realizaciones, los antígenos de coronavirus se seleccionan entre espícula (S), envuelta (E), matriz (M), nucleocápside (N) y glucoproteína hemaglutinina-esterasa (HE). En determinadas realizaciones, el antígeno de coronavirus procede de un virus SARS. En determinadas realizaciones, el coronavirus procede de un antígeno vírico de SARS, tal como se describe en el documento WO 04/92360.
- 50 *Retrovirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un Retrovirus, tal como un Oncovirus, un Lentivirus o un Spumavirus. En determinadas realizaciones, los antígenos de oncovirus proceden de HTLV-1, HTLV-2 o HTLV-5. En determinadas realizaciones, los antígenos de lentivirus proceden de VIH-1 o VIH-2. En determinadas realizaciones, los antígenos proceden de subtipos (o clados) de VIH-1, incluyendo, pero sin limitación, los subtipos (o clados) de VIH-1 A, B, C, D, F, G, H, J, K, O. En otras realizaciones, los antígenos proceden de formas recombinantes circulantes (CRF) de VIH-1, incluyendo, pero sin limitación, A/B, A/E, A/G, A/G/I, etc. En determinadas realizaciones, los antígenos de retrovirus se seleccionan entre gag, pol, env, tax, tat, rex, rev, nef, vif, vpu y vpr. En determinadas realizaciones, los antígenos de VIH se seleccionan entre gag (p24gag y p55gag), env (gp160 y gp41), pol, tat, nef, rev vpu, miniproteínas (preferentemente p55 gag y gp140v eliminación). En determinadas realizaciones, los antígenos de VIH proceden de una o más de las siguientes cepas: VIH_{IIIb}, VIH_{SP2}, VIH_{LAV}, VIH_{LAI}, VIH_{MN}, VIH_{ICM235}, VIH_{Ius4}, VIH_{1SF162}, VIH_{ITV1}, VIH_{1MJ4}. En determinadas realizaciones, los antígenos proceden de retrovirus humanos endógenos, incluyendo, pero sin limitación, HERV-K ("viejo" HERV-K y "nuevo" HERV-K).
- 55 *Reovirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un Reovirus, tal como un Orthoreovirus, un Rotavirus, un Orbivirus o un Coltivirus. En determinadas realizaciones, los antígenos de reovirus se seleccionan entre las proteínas estructurales $\lambda 1$, $\lambda 2$, $\lambda 3$, $\mu 1$, $\mu 2$, $\sigma 1$, $\sigma 2$ o $\sigma 3$ o las proteínas no estructurales σNS , μNS o $\sigma 1s$. En determinadas realizaciones, los antígenos de reovirus proceden de un

5 Rotavirus. En determinadas realizaciones, los antígenos de rotavirus se seleccionan entre VP1, VP2, VP3, VP4 (o el producto escindido, VP5 y VP8), NSP 1, VP6, NSP3, NSP2, VP7, NSP4 o NSP5. En determinadas realizaciones, los antígenos de rotavirus incluyen VP4 (o el producto escindido, VP5 y VP8) y VP7. *Parvovirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un Bocavirus y Parvovirus, tales como Parvovirus B19. En determinadas realizaciones, los antígenos de Parvovirus se seleccionan entre VP-1, VP-2, VP-3, NS-1 y NS-2. En determinadas realizaciones, el antígeno de Parvovirus es la proteína de la cápside VP1 o VP-2. En determinadas realizaciones, los antígenos se formulan en partículas seudovíricas (VLP).

10 *Virus de la hepatitis delta (VHD)*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de VHD, en particular el antígeno δ de VHD.

15 *Virus de la hepatitis E (VHE)*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de VHE.

20 *Virus de la hepatitis G (VHG)*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de VHG.

25 *Herpesvirus humanos*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de un herpesvirus humano, tales como, únicamente a modo de ejemplo, los virus del herpes simple (VHS), el virus varicela zóster (VVZ), virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), herpesvirus humano 6 (HHV6), herpesvirus humano 7 (HHV7) y herpesvirus humano 8 (HHV8). En determinadas realizaciones, los antígenos de herpesvirus humano se seleccionan entre las proteínas tempranas inmediatas (α), las proteínas tempranas (β) y las proteínas tardías (γ). En determinadas realizaciones, los antígenos de VHS proceden de las cepas VHS-1 o VHS-2. En determinadas realizaciones, los antígenos de VHS se seleccionan entre las glucoproteínas gB, gC, gD y gH, la proteína de fusión (gB) o las proteínas de escape inmunológico (gC, gE o gI). En determinadas realizaciones, los antígenos de VVZ se seleccionan entre las proteínas de núcleo, nucleocápside, tegumento o envuelta. Se encuentra disponible comercialmente una vacuna de VVZ vivo atenuado. En determinadas realizaciones, los antígenos de VEB se seleccionan entre las proteínas de antígeno temprano (EA), antígeno de la cápside vírica (VCA) y glucoproteínas del antígeno de membrana (MA). En determinadas realizaciones, los antígenos de CMV se seleccionan entre proteínas de la cápside, glucoproteínas de la envuelta (tales como gB y gH) y proteínas de tegumento. En otras realizaciones, los antígenos de CMV pueden seleccionarse entre una o más de las siguientes proteínas: pp65, IE1, gB, gD, gH, gL, gM, gN, gO, UL128, UL129, gUL130, UL150, UL131, UL33, UL78, US27, US28, RL5A, RL6, RL10, RL11, RL12, RL13, UL1, UL2, UL4, UL5, UL6, UL7, UL8, UL9, UL10, UL11, UL14, UL15A, UL16, UL17, UL18, UL22A, UL38, UL40, UL41A, UL42, UL116, UL119, UL120, UL121, UL124, UL132, UL147A, UL148, UL142, UL144, UL141, UL140, UL135, UL136, UL138, UL139, UL133, UL135, UL148A, UL148B, UL148C, UL148D, US2, US3, US6, US7, US8, US9, US10, US11, US12, US13, US14, US15, US16, US17, US18, US19, US20, US21, US29, US30 y US34A. Los antígenos de CMV también pueden ser fusiones de una o más proteínas de CMV, tales como, únicamente a modo de ejemplo, pp65/IE1 (Reap y col., Vaccine (2007) 25:7441-7449). En determinadas realizaciones, los antígenos se formulan en partículas seudovíricas (VLP).

30 *Papovaviruses*: Los antígenos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de Papovavirus, tales como los Papillomavirus y los Polyomavirus. En determinadas realizaciones, los Papillomavirus incluyen los serotipos de VPH 1, 2, 4, 5, 6, 8, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 41, 42, 47, 51, 57, 58, 63 y 65. En determinadas realizaciones, los antígenos del VPH proceden de los serotipos 6, 11, 16 o 18. En determinadas realizaciones, los antígenos de VPH se seleccionan entre proteínas de la cápside (L1) y (L2) o fusiones con E1 - E7 de las mismas. En determinadas realizaciones, los antígenos de VPH se formulan en partículas seudovíricas (VLP). En determinadas realizaciones, los Polyomavirus incluyen el virus BK y el virus JK. En determinadas realizaciones, los antígenos de Polyomavirus se seleccionan entre VP1, VP2 o VP3.

35 *Adenovirus*: Los antígenos incluyen aquellos procedentes de Adenovirus. En determinadas realizaciones, los antígenos de Adenovirus proceden del serotipo 36 de Adenovirus (Ad-36). En determinadas realizaciones, el antígeno procede de una proteína o secuencia peptídica que codifica una proteína de la envuelta de Ad-36 o un fragmento de la misma (documento WO 2007/120362).

40 *Arenavirus*: Los antígenos víricos incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de Arenavirus.

45 Además, se proporcionan antígenos, composiciones, procedimientos y microbios incluidos en *Vaccines*, 4^a Edición (Plotkin y Orenstein ed. 2004); *Medical Microbiology* 4^a Edición (Murray y col. ed. 2002); *Virology*, 3^a Edición (W.K. Joklik ed. 1988); *Fundamental Virology*, 2^a Edición (B.N. Fields y D.M. Knipe, eds. 1991), que se contemplan conjuntamente con las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento.

Antígenos fúngicos

Los antígenos fúngicos para su uso en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de uno o más de los hongos expuestos a continuación.

55 Los antígenos fúngicos proceden de dermatofitos, incluyendo: *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum audouini*, *Microsporum canis*, *Microsporum distortum*, *Microsporum equinum*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum nanum*, *Trichophyton concentricum*, *Trichophyton equinum*, *Trichophyton gallinae*, *Trichophyton gypseum*, *Trichophyton megnini*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton quinckeum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *T. verrucosum* var. *album*, var. *discoides*, var. *ochraceum*, *Trichophyton violaceum* y/o *Trichophyton faviforme*; y

60 Los patógenos fúngicos proceden de *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus sydowi*, *Aspergillus flavatus*, *Aspergillus glaucus*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Candida albicans*, *Candida enolase*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida stellatoidea*, *Candida kusei*, *Candida parakwsei*, *Candida lusitaniae*, *Candida*

5 *pseudotropicalis, Candida guilliermondi, Cladosporium carriponii, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatidis, Cryptococcus neoformans, Geotrichum clavatum, Histoplasma capsulatum, Klebsiella pneumoniae, Microsporidia, Encephalitozoon spp., Septata intestinalis y Enterocytozoon bieneusi;* son menos comunes *Brachiola spp, Microsporidium spp., Nosema spp., Pleistophora spp., Trachipleistophora spp., Vittaforma spp., Paracoccidioides brasiliensis, Pneumocystis carinii, Pythium insidiosum, Pityrosporum ovale, Sacharomyces cerevisiae, Saccharomyces boulardii, Saccharomyces pombe, Scedosporium apiosperum, Sporothrix schenckii, Trichosporon beigelii, Toxoplasma gondii, Penicillium marneffei, Malassezia spp., Fonsecaea spp., Wangiella spp., Sporothrix spp., Basidiobolus spp., Conidiobolus spp., Rhizopus spp, Mucor spp, Absidia spp, Mortierella spp, Cunninghamella spp, Saksenaea spp., Alternaria spp, Curvularia spp, Helminthosporium spp, Fusarium spp, Aspergillus spp, Penicillium spp, Monolinia spp, Rhizoctonia spp, Paecilomyces spp, Pithomyces spp. y Cladosporium spp.*

10 En determinadas realizaciones, el procedimiento para producir un antígeno fúngico incluye un procedimiento en el que se extrae y separa una fracción solubilizada procedente de una fracción insoluble obtenible de células fúngicas cuya pared celular se ha eliminado sustancialmente o al menos se ha eliminado parcialmente, caracterizado porque el procedimiento comprende las etapas de: obtener células fúngicas vivas; obtener células fúngicas cuya pared celular se ha eliminado sustancialmente o al menos se ha eliminado sustancialmente; lisar las células fúngicas cuya pared celular se ha eliminado sustancialmente o al menos se ha eliminado sustancialmente; obtener una fracción insoluble; y extraer y separar una fracción solubilizada de la fracción insoluble.

Antígenos/patógenos protozoarios

20 Los antígenos/patógenos protozoarios para su uso en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de uno o más de los siguientes protozoos: *Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum, Cyclospora cayatanensis y Toxoplasma.*

Antígenos/patógenos vegetales

25 Los antígenos/patógenos vegetales para su uso en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, aquellos procedentes de *Ricinus communis.*

Antígenos de ETS

30 En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen uno o más antígenos procedentes de una enfermedad de transmisión sexual (ETS). En determinadas realizaciones, dichos antígenos proporcionan profilaxis contra ETS, tales como clamidia, herpes genital, hepatitis (tal como VHC), verrugas genitales, gonorrea, sífilis y/o chancroide. En otras realizaciones, dichos antígenos proporcionan tratamiento contra ETS, tales como clamidia, herpes genital, hepatitis (tal como VHC), verrugas genitales, gonorrea, sífilis y/o chancroide. Dichos antígenos provienen de una o más ETS víricas o bacterianas. En determinadas realizaciones, los antígenos de ETS víricas proceden del VIH, el virus del herpes simple (VHS-1 y VHS-2), papilomavirus humano (VPH) y hepatitis (VHC). En determinadas realizaciones, los antígenos de ETS bacterianas proceden de *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi, E. coli y Streptococcus agalactiae.* Los ejemplos de antígenos específicos procedentes de estos patógenos se han descrito anteriormente.

Antígenos respiratorios

40 En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen uno o más antígenos procedentes de un patógeno que provoca enfermedades respiratorias. Únicamente a modo de ejemplo, dichos antígenos respiratorios proceden de un virus respiratorio, tal como Orthomyxovirus (gripe), Pneumovirus (RSV), Paramyxovirus (PIV), Morbillivirus (sarampión), Togavirus (rubéola), VVZ y Coronavirus (SARS). En determinadas realizaciones, los antígenos respiratorios proceden de una bacteria que causa enfermedades respiratorias, tales como, únicamente a modo de ejemplo, *Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Bordetella pertussis, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Bacillus anthracis y Moraxella catarrhalis.* Los ejemplos de antígenos específicos procedentes de estos patógenos se han descrito anteriormente.

Antígenos para vacunas pediátricas

50 En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen uno o más antígenos adecuados para su uso en sujetos pediátricos. Los sujetos pediátricos tienen normalmente menos de aproximadamente 3 años de edad o menos de aproximadamente 2 años de edad o menos de aproximadamente 1 año de edad. Los antígenos pediátricos se administran varias veces a lo largo de 6 meses, 1, 2 o 3 años. Los antígenos pediátricos proceden de un virus que puede dirigirse a poblaciones pediátricas y/o un virus con el cual son susceptibles de infectarse las poblaciones pediátricas. Los antígenos víricos pediátricos incluyen, pero sin limitación, antígenos procedentes de uno o más Orthomyxovirus (gripe), Pneumovirus (RSV), Paramyxovirus (PIV y paperas), Morbillivirus (sarampión), Togavirus (rubéola), Enterovirus (polio), VHB, Coronavirus (SARS) y virus varicela zóster (VVZ), virus de Epstein-Barr (VEB). Los antígenos bacterianos pediátricos incluyen

5 antígenos procedentes de uno o más de *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* de grupo A), *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium tetani* (tétanos), *Corynebacterium diphtheriae* (difteria), *Haemophilus influenzae B* (Hib), *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus agalactiae* (Estreptococcus del grupo B) y *E. coli*. Los ejemplos de antígenos específicos procedentes de estos patógenos se han descrito anteriormente.

Antígenos adecuados para su uso en individuos ancianos o inmunocomprometidos

En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen uno o más antígenos adecuados para su uso en individuos ancianos o inmunocomprometidos. Dichos individuos pueden necesitar vacunarse con más frecuencia, con dosis más altas o con formulaciones adyuvadas para mejorar su respuesta inmunitaria a los antígenos diana. Los antígenos que se usan como diana para su uso en individuos ancianos o inmunocomprometidos incluyen antígenos procedentes de uno o más de los siguientes patógenos: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* de grupo A), *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium tetani* (tétanos), *Corynebacterium diphtheriae* (difteria), *Haemophilus influenzae B* (Hib), *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* del grupo B), *Enterococcus faecalis*, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, Orthomyxovirus (gripe), Pneumovirus (RSV), Paramyxovirus (PIV y paperas), Morbillivirus (sarampión), Togavirus (rubéola), Enterovirus (polio), VHB, Coronavirus (SARS), el virus varicela zóster (VVZ), virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV). Los ejemplos de antígenos específicos procedentes de estos patógenos se han descrito anteriormente.

20 Antígenos adecuados para su uso en vacunas para adolescentes

En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen uno o más antígenos adecuados para su uso en sujetos adolescentes. Los adolescentes necesitan un refuerzo de un antígeno pediátrico previamente administrado. Los antígenos pediátricos que son adecuados para su uso en adolescentes se han descrito anteriormente. Además, los adolescentes son una diana para recibir antígenos procedentes de un patógeno causante de ETS para asegurar una inmunidad protectora o terapéutica antes del comienzo de su actividad sexual. Los antígenos de ETS que son adecuados para su uso en adolescentes se han descrito anteriormente.

Antígenos tumorales

30 En determinadas realizaciones, se usa un antígeno tumoral o un antígeno de cáncer conjuntamente con las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento. En determinadas realizaciones, el antígeno tumoral es un antígeno tumoral que contiene péptido, tal como un polipéptido tumoral antigénico o una glucoproteína tumoral antigénica. En determinadas realizaciones, el antígeno tumoral es un antígeno tumoral que contiene sacárido, tal como un glucolípido tumoral antigénico o un gangliósido tumoral antigénico. En determinadas realizaciones, el antígeno tumoral es un antígeno tumoral que contiene polinucleótido que expresa un antígeno tumoral que contiene polipéptido, por ejemplo, una construcción de vector de ARN o una construcción de vector de ADN, tal como un ADN plasmídico.

40 Los antígenos tumorales adecuados para su uso en conjunción con las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento abarcan una gran variedad de moléculas, tales como (a) antígenos tumorales que contienen polipéptido, incluyendo polipéptidos (que pueden variar, por ejemplo, entre 8-20 aminoácidos de longitud, aunque también son comunes longitudes fuera de este intervalo), lipopéptidos y glucoproteínas, (b) antígenos tumorales que contienen sacárido, incluyendo polisacáridos, mucinas, gangliósidos, glucolípidos y glucoproteínas y (c) polinucleótidos que expresan polipéptidos antigenicos.

45 En determinadas realizaciones, los antígenos tumorales son, por ejemplo, (a) moléculas de longitud completa asociadas con células cancerosas, (b) homólogos y formas modificadas de los mismos, incluyendo moléculas con porciones eliminadas, añadidas y/o sustituidas y (c) fragmentos de los mismos. En determinadas realizaciones, los antígenos tumorales se proporcionan en forma recombinante. En determinadas realizaciones, los antígenos tumorales incluyen, por ejemplo, antígenos restringidos a la clase I reconocidos por linfocitos CD8+ o antígenos restringidos a la clase II reconocidos por linfocitos CD4+.

50 En determinadas realizaciones, los antígenos tumorales incluyen, pero sin limitación, (a) antígenos de cáncer de testículos, tales como NY-ESO-1, SSX2, SCP1 así como RAGE, BAGE, GAGE y polipéptidos de la familia de MAGE, por ejemplo, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6 y MAGE-12 (que pueden usarse, por ejemplo, para abordar melanomas, tumores de pulmón, de cabeza y cuello, NSCLC, de mama, gastrointestinales y de vejiga), (b) antígenos mutados, por ejemplo, p53 (asociado con diversos tumores sólidos, por ejemplo, cáncer colorrectal, de pulmón, de cabeza y cuello), p21/Ras (asociado con, por ejemplo, melanoma, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal), CDK4 (asociado con, por ejemplo, melanoma), MUM1 (asociado con, por ejemplo, melanoma), caspasa-8 (asociado con, por ejemplo, cáncer de cabeza y cuello), CIA 0205 (asociado con, por ejemplo, cáncer de vejiga), HLA-A2-R1701, beta catenina (asociada con, por ejemplo, melanoma), TCR (asociado con, por ejemplo, linfoma no Hodgkin de linfocitos T), BCR-abl (asociado con, por ejemplo, leucemia mielógena

crónica), triosafosfato isomerasa, KIA 0205, CDC-27 y LDLR-FUT, (c) antígenos sobreexpresados, por ejemplo, Galectina 4 (asociada con, por ejemplo, cáncer colorrectal), Galectina 9 (asociada con, por ejemplo, enfermedad de Hodgkin), proteinasa 3 (asociada con, por ejemplo, leucemia mielógena crónica), WT 1 (asociado con, por ejemplo, diversas leucemias), anhidrasa carbónica (asociada con, por ejemplo, cáncer renal), aldolasa A (asociada con, por ejemplo, cáncer de pulmón), PRAME (asociado con, por ejemplo, melanoma), HER-2/neu (asociado con, por ejemplo, cáncer de mama, colon, pulmón y ovarios), alfa-fetoproteína (asociada con, por ejemplo, hepatoma), KSA (asociado con, por ejemplo, cáncer colorrectal), gastrina (asociada con, por ejemplo, cáncer pancreático y gástrico), proteína catalítica de telomerasa, MUC-1 (asociado con, por ejemplo, cáncer de mama y ovario), G-250 (asociado con, por ejemplo, carcinoma de células renales), p53 (asociado con, por ejemplo, cáncer de mama y colon) y 5 antígeno carcinoembionario (asociado con, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón y cánceres del tracto gastrointestinal, tal como cáncer colorrectal), (d) antígenos compartidos, por ejemplo, antígenos de diferenciación de melanoma-melanocitos, tales como MART-1/Melan A, gp100, MC1R, receptor de hormona estimulante de melanocitos, tirosinasa, proteína-1 relacionada con tirosinasa/TRP1 y proteína-2 relacionada con tirosinasa/TRP2 (asociadas con, por ejemplo, melanoma), (e) antígenos asociados con la próstata, tales como PAP, PSA, PSMA, 10 PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2, asociados con, por ejemplo, cáncer de próstata, (f) idiotipos de inmunoglobulina (asociados con mieloma y linfomas de linfocitos B, por ejemplo) y (g) otros antígenos tumorales, tales como antígenos que contienen polipéptidos y sacáridos, incluyendo (i) glucoproteínas, tales como sialil Tn y sialil Le^x (asociadas con, por ejemplo, cáncer de mama y colorrectal) así como diversas mucinas; las glucoproteínas están 15 acopladas a una proteína transportadora (por ejemplo, MUC-1 está asociada a KLH); (ii) lipopolipéptidos (por ejemplo, MUC-1 unida a un resto lipídico); (iii) polisacáridos (por ejemplo, hexasacárido sintético de Globo H), que están acoplados a proteínas transportadoras (por ejemplo, a KLH), (iv) gangliósidos, tales como GM2, GM12, GD2, 20 GD3 (asociado con, por ejemplo, cáncer cerebral, de pulmón o melanoma), que también están acoplados a proteínas transportadoras (por ejemplo, KLH).

En determinadas realizaciones, los antígenos tumorales incluyen, pero sin limitación, p15, Hom/Mel-40, H-Ras, E2A- 25 PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, antígenos del virus de Epstein-Barr, EBNA, antígenos de papilomavirus humano (VPH), incluyendo E6 y E7, antígenos del virus de la hepatitis B y C, antígenos de virus linfotróficos de linfocitos T humanos, TSP-180, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, mn-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, p16, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791 Tgp72, beta-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68\KP1, CO-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, 30 MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (proteína de unión a Mac-2/proteína asociada a ciclofilina C), TAAL6, TAG72, TLP, TPS y similares.

Los antígenos que contienen polinucleótidos usados conjuntamente con las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen polinucleótidos que codifican polipéptidos antigenicos de cáncer, tales como los enumerados anteriormente. En determinadas realizaciones, los antígenos que contienen polinucleótido incluyen, pero sin limitación, construcciones de vector de ADN o ARN, tales como vectores plasmídicos (por ejemplo, pCMV), que son capaces de expresar polipéptidos de cáncer antigenicos *in vivo*.

En determinadas realizaciones, los antígenos tumorales proceden de componentes celulares mutados o alterados. Tras la alteración, los componentes celulares dejan de ejercer sus funciones reguladoras y por lo tanto, la célula puede sufrir un crecimiento incontrolado. Los ejemplos representativos de componentes celulares alterados incluyen, 40 pero sin limitación, ras, p53, Rb, proteína alterada codificada por el gen del tumor de Wilms, ubiquitina, mucina, proteína codificada por los genes DCC, APC y MCC, así como receptores o estructuras similares a receptores, tales como neu, receptor de la hormona tiroidea, receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), receptor de insulina, receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el receptor del factor estimulante de colonias (CSF).

45 De manera adicional, se usan antígenos bacterianos y víricos conjuntamente con las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento para el tratamiento del cáncer. En determinadas realizaciones, las proteínas transportadoras, tales como CRM₁₉₇, toxoide tetánico o antígeno de *Salmonella typhimurium* se usan en conjunción/conjugación con compuestos proporcionados en el presente documento para el tratamiento del cáncer. Las terapias combinadas con antígeno de cáncer mostrarán una eficacia y biodisponibilidad aumentadas en 50 comparación con las terapias existentes.

En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) incluyen sacáridos capsulares de al menos dos de los serogrupos A, C, W135 e Y de *Neisseria meningitidis*. En otras realizaciones, dichas vacunas comprenden además un antígeno de uno o más de los siguientes: (a) *N. meningitidis* de serogrupo B; (b) *Haemophilus influenzae* de tipo B; y/o (c) *Streptococcus pneumoniae*.

55 En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) incluyen los serogrupos C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) incluyen los serogrupos A, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) incluyen los serogrupos B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) incluyen los serogrupos A, B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas que contienen

al menos un compuesto de fórmula (I) incluyen *H. influenzae* de tipo B y los serogrupos C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) incluyen *H. influenzae* de tipo B y los serogrupos A, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I)

5 incluyen *H. influenzae* de tipo B y los serogrupos B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) incluyen *H. influenzae* de tipo B y los serogrupos A, B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*.

En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) incluyen *S. pneumoniae* y los serogrupos C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas realizaciones, las

10 composiciones inmunogénicas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) incluyen *S. pneumoniae* y los serogrupos A, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) incluyen *S. pneumoniae* y los serogrupos B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I)

15 incluyen *S. pneumoniae* y los serogrupos A, B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) incluyen *H. influenzae* de tipo B, *S. pneumoniae* y los serogrupos C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas

20 realizaciones, las composiciones inmunogénicas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) incluyen *H. influenzae* de tipo B, *S. pneumoniae* y los serogrupos A, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas realizaciones, las composiciones inmunogénicas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) incluyen *H. influenzae* de tipo B, *S. pneumoniae* y los serogrupos B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*.

25 Será fácilmente evidente que la presente invención puede usarse para generar anticuerpos frente a un gran número de antígenos con fines diagnósticos y de inmunopurificación, así como para prevenir o tratar una gran variedad de enfermedades.

E. ADYUVANTES INMUNOLÓGICOS COMPLEMENTARIOS (ADEMÁS DE LOS COMPUESTOS DE BENZONAFIRIDINA)

Pueden usarse adyuvantes inmunológicos complementarios (además de los compuestos de benzonaftiridina) para potenciar adicionalmente la eficacia de las composiciones inmunogénicas de la invención. Por ejemplo, dichos adyuvantes inmunológicos complementarios pueden administrarse de manera concurrente con las composiciones inmunogénicas de la presente invención, por ejemplo, en la misma composición o en composiciones separadas. Dichos adyuvantes también pueden administrarse antes o después de las composiciones inmunogénicas de la presente invención.

35 Los ejemplos de dichos adyuvantes inmunológicos complementarios incluyen: formulaciones de saponina; virosomas y partículas seudovíricas; derivados bacterianos o microbianos; oligonucleótidos inmunoestimulantes; inmunomoduladores humanos; bioadhesivos y mucoadhesivos; liposomas; formulaciones de éter de polioxietileno y éster de polioxietileno; polifosfaceno (PCPP); péptidos de muramilo; y compuestos de imidazoquinolona.

40 Las saponinas son un grupo heterólogo de glucósidos de esterol y glucósidos de triterpenoides que se encuentran en la corteza, hojas, tallos, raíces e incluso flores de una gran variedad de especies de plantas. Las formulaciones de saponina adecuadas para su uso como adyuvantes inmunológicos complementarios incluyen, pero sin limitación, saponinas de la corteza del árbol *Quillaia saponaria Molina*, de *Smilax ornata* (zarzaparrilla), *Gypsophilla paniculata* (velo de novia) y *Saponaria officinalis* (jabonera). En determinadas realizaciones, las formulaciones de saponina adecuadas para su uso como adyuvantes inmunológicos complementarios incluyen, pero sin limitación, formulaciones purificadas que incluyen, pero sin limitación, QS7, QS17, QS18, QS21, QH-A, QH-B y QH-C. QS21 se comercializa como STIMULOM™. En otras realizaciones, las formulaciones de saponina incluyen esteroles, colesteroles y formulaciones de lípidos, tales como partículas únicas formadas por las combinaciones de saponinas y colesteroles, denominadas complejos inmunoestimulantes (ISCOM). En determinadas realizaciones, los ISCOM también incluyen un fosfolípido, tal como fosfoatidileanolamina o fosfatidilcolina. Puede usarse cualquier saponina conocida en los ISCOM. En determinadas realizaciones, el ISCOM incluye uno o más de QuILA, QHA y QHC. En otras realizaciones, los ISCOM están opcionalmente desprovistos de un detergente adicional.

55 Los virosomas y las partículas seudovíricas (VLP) adecuadas para su uso como adyuvantes inmunológicos complementarios incluyen, pero sin limitación, una o más proteínas de un virus opcionalmente combinadas o formuladas con un fosfolípido. Dichos virosomas y VLP son generalmente no patógenos, no replicantes y generalmente no contienen nada del genoma vírico natural. En determinadas realizaciones, las proteínas víricas se producen de manera recombinante, mientras que, en otras realizaciones, las proteínas víricas se aislan de virus completos.

Las proteínas víricas adecuadas para su uso en virosomas o VLP incluyen, pero sin limitación, proteínas procedentes del virus de la gripe (tales como HA o NA), virus de la hepatitis B (tales como proteínas de núcleo o de la cápside), virus de la hepatitis E, virus del sarampión, virus Sindbis, Rotavirus, virus de la fiebre aftosa, Retrovirus,

virus de Norwalk, virus del papiloma humano, VIH, ARN-fagos, Q β -fago (tal como proteínas de la envuelta), GA-fago, fr-fago, fago AP205 y Ty (tal como la proteína p1 del retrotransposón Ty).

Los derivados bacterianos o microbianos adecuados para su uso como adyuvantes inmunológicos complementarios incluyen, pero sin limitación, derivados bacterianos o microbianos, tales como derivados no tóxicos de

5 lipopolisacárido enterobacteriano (LPS), derivados de lípido A, oligonucleótidos inmunoestimuladores y toxinas ribosilantes de ADP y derivados detoxificados de los mismos. Dichos derivados no iónicos de LPS incluyen, pero sin limitación, lípido A de monofosforilo (MPL) y MPL 3-O-desacilado (3dMPL). 3dMPL es una mezcla de 3 lípidos A de monofosforilo des-O-acilados con 4, 5 o 6 cadenas aciladas. Otros derivados de LPS no tóxicos incluyen miméticos de lípido A de monofosforilo, tales como derivados de aminoalquil glucosaminida fosfato (por ejemplo, RC-529). Los derivados de lípido A incluyen, pero sin limitación, derivados de lípido A de *Escherichia coli* (por ejemplo, OM-174).

10 Los oligonucleótidos inmunoestimulantes adecuados para su uso como adyuvantes inmunológicos complementarios incluyen, pero sin limitación, secuencias de nucleótidos que contienen un motivo de CpG (una secuencia de dinucleótido que contiene una citosina no metilada unida mediante un enlace fosfato a una guanosina). Dichas secuencias de CpG pueden ser bicatenarias o monocatenarias. En determinadas realizaciones, dichas secuencias de nucleótidos son ARN bicatenarios u oligonucleótidos que contienen secuencias palindrómicas o de polí(dG). En 15 otras realizaciones, los CpG incluyen modificaciones/análogos de nucleótidos, tales como modificaciones de fosforotioato.

15 En determinadas realizaciones, las secuencias de CpG se dirigen a TLR9 y en determinadas realizaciones, el motivo es GTCGTT o TTCGTT. En determinadas realizaciones, la secuencia de CpG es específica para inducir una respuesta inmunitaria de Th1, tales como, únicamente a modo de ejemplo, un ODN de CpG-A o en otras realizaciones, la secuencia de CpG es más específica para inducir una respuesta de linfocitos B, tales como, únicamente a modo de ejemplo, un ODN de CpG. En determinadas realizaciones, el CpG es un ODN de CpG-A.

20 En determinadas realizaciones, el oligonucleótido de CpG se construye de tal forma que el extremo 5' está accesible para el reconocimiento de receptores. En otras realizaciones, se unen opcionalmente dos secuencias de 25 oligonucleótido de CpG en sus extremos 3' para formar "inmunómeros".

25 En determinadas realizaciones, un adyuvante a base de oligonucleótidos inmunoestimulantes conocido como IC-31™ es adecuado para su uso como adyuvante inmunológico complementario. En determinadas realizaciones, un adyuvante inmunológico complementario adecuado para su uso en las composiciones inmunogénicas descritas en el 30 presente documento incluye una mezcla de (i) un oligonucleótido (tal como, solo a modo de ejemplo, de entre 15-40 nucleótidos) incluyendo al menos uno (y preferentemente múltiples) motivos Cpl (tales como, solo a modo de ejemplo, una citosina unida a una inosina para formar un dinucleótido) y (ii) un polímero catiónico, tal como, únicamente a modo de ejemplo, un oligopéptido (tal como, solo a modo de ejemplo, de entre 5-20 aminoácidos) incluyendo al menos una (y preferentemente múltiples) secuencia de triptéptido de Lys-Arg-Lys. En determinadas 35 realizaciones, el oligonucleótido es un desoxinucleótido que comprende la secuencia de 26-mero 5'-(IC)₁₃-3'. En otras realizaciones, el polímero poliacidónico es un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos de 11-mero KLKLLLLLK. En

40 En determinadas realizaciones, las toxinas ADP-ribosilantes y los derivados detoxificados de las mismas son adecuados para su uso como adyuvantes inmunológicos complementarios en las composiciones inmunogénicas descritas en el presente documento. En determinadas realizaciones, dichas proteínas proceden de *E. coli* (enterotoxina termolábil "LT" de *E. coli*), cólera ("CT") o tosferina ("PT"). En otras realizaciones, la toxina o el toxoide está en forma de una holotoxina, que comprende subunidades tanto A como B. En otras realizaciones, la subunidad A contiene una mutación detoxificante; mientras que la subunidad B no está mutada. En otras realizaciones, el adyuvante es un mutante de LT detoxificado, tal como LT-K63, LT-R72 y LT-G192.

45 Los inmunomoduladores humanos adecuados para su uso como adyuvantes inmunológicos complementarios incluyen, pero sin limitación, citocinas, tales como, únicamente a modo de ejemplo, interleucinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12), interferones (tales como, solo a modo de ejemplo, interferón- γ), factor estimulante de colonias de macrófagos y factor de necrosis tumoral.

50 Los bioadhesivos y mucoadhesivos adecuados para su uso como adyuvantes inmunológicos complementarios en las composiciones inmunogénicas descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, microesferas de ácido hialurónico esterificado y derivados reticulados del polí(ácido acrílico), alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polisacáridos y carboximetilcelulosa. En determinadas realizaciones, se usan quitosano y derivados del mismo como adyuvantes inmunológicos complementarios en las composiciones inmunogénicas descritas en el presente documento.

55 Las formulaciones de éter de polioxietileno y éster de polioxietileno adecuadas para su uso como adyuvantes inmunológicos complementarios incluyen, pero sin limitación, tensioactivos de ésteres de polioxietileno sorbitán en combinación con un octoxinol y alquil ésteres de polioxietileno o tensioactivos de éster en combinación con al menos un tensioactivo no iónico adicional, tal como un octoxinol. En determinadas realizaciones, los ésteres de polioxietileno se seleccionan entre éter de polioxietileno-9-laurilo (laureth 9), éter de polioxietileno-9-esterolilo, éter de

polioxietileno-8-esteroilo, éter de polioxietileno-4-laurilo, éter de polioxietileno-35-laurilo y éter de polioxietileno-23-laurilo.

Los péptidos de muramilo adecuados para su uso como adyuvantes inmunológicos complementarios incluyen, pero sin limitación, N-acetil-muramilo-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramilo-L-alanil-D-isoglutamina (nor-MDP) y N-acetilmuramilo-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2-(1'-2'-dipalmitol-s-n-glicero-3-hidroxifosforiloxi)-etilamina MTP-PE).

F. COMPONENTES COMPLEMENTARIOS ADICIONALES

Tal como se ha indicado anteriormente, las composiciones de la presente invención pueden incluir opcionalmente una serie de componentes complementarios. Además de los adyuvantes inmunológicos complementarios descritos en la sección anterior, dichos componentes complementarios opcionales incluyen además excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, agentes crioprotectores, sustancias tamponadoras biológicas, agentes de ajuste de la tonicidad y vehículos de suministro, entre otras especies.

Los componentes complementarios opcionales pueden estar, por ejemplo: (a) establecidos dentro de las partículas poliméricas, por ejemplo, atrapados en las partículas poliméricas, incluyendo poblaciones separadas de partículas poliméricas, (b) unidos a las partículas poliméricas, por ejemplo, adsorvidos o conjugados a la superficie de las partículas poliméricas, incluyendo poblaciones separadas de partículas poliméricas o (c) asociados de otro modo con las partículas poliméricas en diversos grados, por ejemplo, mezclados con las partículas poliméricas en una dispersión líquida, mezclados con las partículas poliméricas en una composición sólida (por ejemplo, co-liofilizados con las partículas poliméricas) y similares.

Son particularmente deseables agentes crioprotectores, por ejemplo, en los casos donde se usan composiciones estériles de partículas secas usando un procedimiento de criodesecado (por ejemplo, liofilización). Los ejemplos de agentes crioprotectores incluyen polioles, carbohidratos y combinaciones de los mismos, entre otros.

Tal como se usa en el presente documento, un "agente crioprotector" es un agente que protege a la composición de experimentar efectos adversos tras su congelación y descongelación. Por ejemplo, en la presente invención, pueden añadirse agentes crioprotectores para prevenir que se produzca una aglomeración sustancial de las partículas cuando se resuspenden las composiciones liofilizadas de la invención.

Los agentes crioprotectores incluyen (a) aminoácidos, tales como ácido glutámico y arginina, entre otros; (b) polioles, incluyendo dioles, tales como etilenglicol, propanodioles, tales como 1,2-propilenglicol y 1,3-propilenglicol y butanodioles, tales como 2,3-butilenglicol, entre otros, trioles, tales como glicerol, entre otros, así como otros polioles superiores; y (c) carbohidratos que incluyen, por ejemplo, (i) monosacáridos (por ejemplo, glucosa, galactosa y fructosa, entre otros), (ii) polisacáridos, incluyendo disacáridos (por ejemplo, sacarosa, lactosa, trehalosa, maltosa, gentiobiosa y celobiosa, entre otros), trisacáridos (por ejemplo, rafinosa, entre otros), tetrasacáridos (por ejemplo, estaquiosa, entre otros), pentasacáridos (por ejemplo, verbascosa, entre otros), así como otros numerosos polisacáridos superiores y (iii) alditoles, tales como xilitol, sorbitol y manitol, entre otros (a este respecto, se hace constar que los alditoles son polioles superiores, a la vez que son carbohidratos).

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener diversas cantidades de agente crioprotector, cuando se proporciona, dependiendo de la cantidad que es eficaz para prevenir que se produzca una aglomeración sustancial de las partículas cuando se resuspenden las composiciones liofilizadas de la invención.

G. FORMULACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Tal como se ha indicado anteriormente, los antígenos, compuestos de benzonaftiridina y/o varios componentes complementarios opcionales pueden establecerse dentro de (por ejemplo, atrapados en) las partículas poliméricas de la invención, por ejemplo, introduciendo estas especies durante el procedimiento de fabricación de partículas poliméricas. Los antígenos, compuestos de benzonaftiridina y/o componentes complementarios opcionales también pueden unirse a las partículas poliméricas (por ejemplo, conjugarse o adsorberse) o asociarse de otro modo con las partículas poliméricas, por ejemplo, introduciendo estas especies en partículas poliméricas previamente formadas. Pueden determinarse la adsorción y otras asociaciones simplemente mezclando estas especies y las partículas poliméricas. La conjugación de dichas especies a partículas poliméricas puede estar basada en diversas químicas de enlace conocidas en la técnica, incluyendo el acoplamiento de carbodiimida. En algunas realizaciones, los antígenos, compuestos de benzonaftiridina y/o los componentes complementarios opcionales se asocian de otro modo con las partículas poliméricas en diversos grados, por ejemplo, mezclándolos con las partículas poliméricas en una dispersión líquida, mezclándolos con las partículas poliméricas en una composición sólida (por ejemplo, mezclándolos con las partículas poliméricas en una dispersión líquida, seguido de liofilización) y similares.

Tal como se ha indicado anteriormente, las composiciones de la presente invención normalmente incluirán uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como componentes complementarios opcionales. Por ejemplo, pueden usarse vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agua, suero salino, glicerol, etanol, etc. Pueden estar presentes otros excipientes, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes osmóticos, sustancias tamponadoras biológicas, agentes crioprotectores y similares. Un tampón biológico puede ser prácticamente

cualquier solución que sea farmacológicamente aceptable y que proporciona el pH deseado a la formulación, es decir, un pH en el intervalo fisiológico. Los ejemplos incluyen tampones fosfato, tampones citrato, tampones borato, tampones succinato y tampones histidina, así como combinaciones de tampón salino, incluyendo suero salino tamponado con fosfato, suero salino tamponado con Tris, suero salino tamponado de Hank y similares. Los ejemplos

5 de agentes osmóticos incluyen sales, azúcares, etc. Dichos agentes también pueden actuar como agentes crioprotectores.

Dependiendo de la forma de dosificación final, también pueden introducirse otros excipientes conocidos en la 10 técnica, incluyendo aglutinantes, disgragantes, cargas (diluyentes), lubricantes, emolientes (mejoradores de flujo), adyuvantes de la compresión, conservantes, agentes de suspensión/dispersantes, formadores de 15 película/recubrimientos y similares.

Una vez formuladas, las composiciones de la invención pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, mediante inyección. Las composiciones pueden inyectarse, por ejemplo, por vía subcutánea, intraperitoneal, 20 intravenosa o intramuscular. A este respecto, las composiciones de partículas se suministran típicamente liofilizadas en un vial u otro recipiente que se suministra con un septo u otro medio adecuado para suministrar un medio de resuspensión (por ejemplo, agua para inyección) y para extraer la suspensión resultante.

En determinadas realizaciones, se proporcionan kits que comprenden un recipiente sellado que contiene uno o más 25 antígenos y un recipiente sellado que contiene las micropartículas poliméricas y el compuesto de benzoaftiridina. Los antígenos pueden encontrarse en forma liofilizada o proporcionarse en forma de un fluido acuoso. Las micropartículas poliméricas y el compuesto de benzoaftiridina pueden encontrarse en forma liofilizada o proporcionarse en forma de un fluido acuoso. Normalmente, el compuesto de benzoaftiridina está atrapado dentro 30 de las micropartículas poliméricas o se co-liofiliza con el compuesto de benzoaftiridina.

Los kits pueden incluir además uno o más dispositivos que pueden usarse para administrar las composiciones de la invención a un sujeto vertebrado. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero sin limitación, jeringuillas, 35 bolsas de goteo e inhaladores.

25 Otros modos de administración incluyen administración oral y pulmonar, supositorios y aplicaciones mucosales y transdérmicas. La dosis de tratamiento puede ser una pauta de una sola dosis o una pauta multidosis. Una pauta multidosis es una en la que un ciclo de vacunación principal puede ser con 1-10 dosis separadas, seguidas de otras dosis administradas en intervalos de tiempo posteriores, seleccionados para mantener y/o reforzar la respuesta inmunitaria, por ejemplo, a los 1-4 meses para una segunda dosis y en caso necesario, una dosis posterior tras 30 varios meses. Asimismo, la pauta de dosificación, al menos en parte, se determinará por la necesidad del sujeto y dependerá del criterio del médico. Además, en caso de que se desee la prevención de la enfermedad, las vacunas se administran generalmente antes de la infección primaria con el patógeno de interés o antes de la aparición de células tumorales. En caso de que se desee un tratamiento terapéutico, las vacunas se administran generalmente 35 después de la infección primaria o la aparición de células tumorales.

35 En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden usarse para el suministro dirigido a un sitio específico. Por ejemplo, puede usarse administración intravenosa de las composiciones para que se dirijan al pulmón, hígado, bazo, circulación sanguínea o médula ósea.

Ejemplos

40 A continuación, se proporcionan ejemplos de realizaciones específicas para llevar a cabo la presente invención. Los ejemplos se ofrecen solo con fines ilustrativos, y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención de ninguna manera.

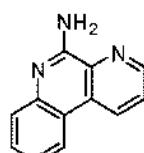
Se han realizado esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, 45 temperaturas, etc.), pero, por supuesto, se admitirán algunos errores y desviaciones experimentales.

PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS SELECCIONADOS DE BENZO[F][1,7]NAFTIRIDIN-5-AMINA

45 Los siguientes ejemplos ilustran procedimientos de preparación de determinados compuestos útiles en las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento. El experto en la materia será capaz de realizar un amplio intervalo de otros compuestos para su uso inmediato en los procedimientos basados en estos ejemplos.

Ejemplo 1

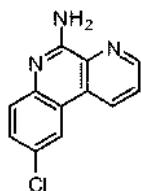
Benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



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

10 **Ejemplo 2**

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



Etapa 1: 2-bromo-4-clorofenilcarbamato de *terc*-butilo

15 A una solución de 2-bromo-4-cloroanilina (1,0 equiv.) en tetrahidrofuran (0,2 M) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota 1MNaHMDS (2,5 equiv.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo en tetrahidrofuran. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se inactivó con solución acuosa de HCl 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-5 % para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

20 Etapa 2: 4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil-carbamato de *terc*-butilo

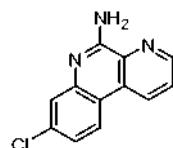
25 2-bromo-4-clorofenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa 1) (1,0 equiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 equiv.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5 %) y acetato sódico (4,5 equiv.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-10 % para dar 4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo.

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

35 Se mezcló una solución de 4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil-carbamato de *terc*-butilo (de la etapa 2) (1,0 equiv.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 equiv.) en tolueno (0,44 M) con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato potásico 2 N (2,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol en diclorometano al 2 % y agua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con metanol en diclorometano al 2 %. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-50 % y después se volvió a purificar usando metanol en diclorometano al 0-5 % para dar un sólido. RMN ¹H (acetona d-6): δ 9,08 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,86-7,89 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,78 (a, 2H). LRMS [M+H] = 230,1

40 **Ejemplo 3**

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



Etapa 1: 2-bromo-5-clorofenilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de 2-bromo-5-cloroanilina (1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota NaHMDS 1 M (2,5 equiv.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo en tetrahidrofurano. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se inactivó con solución acuosa de HCl 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-5 % para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2: 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil-carbamato de *terc*-butilo

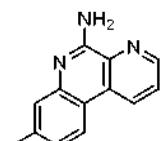
2-bromo-5-clorofenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa 1) (1,0 equiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 equiv.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5 %) y acetato sódico (4,5 equiv.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-5% para dar 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo.

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

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

Ejemplo 4

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

Etapa 1: 2-bromo-5-metilfenilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de 2-bromo-5-metilanilina (1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota NaHMDS 1 M (2,5 equiv.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo en tetrahidrofurano. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se inactivó con solución acuosa de HCl 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-5 % para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2: 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo

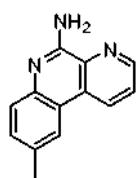
2-bromo-5-metilfenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa 1) (1,0 equiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 equiv.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5 %) y acetato sódico (4,5 equiv.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando éter en hexano al 0-8 % para dar 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo.

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

Se mezcló una solución de 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa 2) (1,0 equiv.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 equiv.) en tolueno (0,44 M) con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato potásico 2 N (2,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol en diclorometano al 2 % y agua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con metanol en diclorometano al 2 %. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en tolueno al 0-40 % para dar un sólido puro. RMN ¹H (acetona d-6): δ 8,98 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,79-7,82 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,6 (a, 2H), 2,45 (s, 3H). LRMS [M+H] = 210,1

Ejemplo 5

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

15 Etapa 1: 2-bromo-4-metilfenilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de 2-bromo-4-metilanilina (1,0 equiv.) en tetrahidrofuran (0,2 M) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota NaHMDS 1 M (2,5 equiv.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo en tetrahidrofuran. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se inactivó con solución acuosa de HCl 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-5 % para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2: 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo

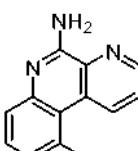
25 2-bromo-4-metilfenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa 1) (1,0 equiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 equiv.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5 %) y acetato sódico (4,5 equiv.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando éter en hexano al 0-8 % para dar 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo.

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

35 Se mezcló una solución de 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa 2) (1,0 equiv.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 equiv.) en tolueno (0,44 M) con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato potásico 2 N (2,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol en diclorometano al 2 % y agua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con metanol en diclorometano al 2 %. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando metanol en diclorometano al 0-5 % para dar un sólido semipuro, que después se agitó en acetato de etilo caliente, se filtró y se secó para dar un sólido puro. RMN ¹H (acetona d-6): δ 9,02 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80-7,84 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,5 (a, 2H), 2,48 (s, 3H). LRMS [M+H] = 210,2

Ejemplo 6

45 10-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 2-bromo-3-metilfenilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de 2-bromo-3-metilanilina (1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota NaHMDS 1 M (2,5 equiv.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo en tetrahidrofurano. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se inactivó con solución acuosa de HCl 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-5 % para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2: 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo

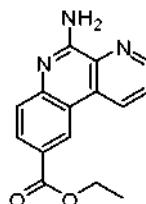
2-bromo-3-metilfenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa 1) (1,0 equiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 equiv.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5 %) y acetato sódico (4,5 equiv.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. La reacción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

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

Se mezcló una solución de 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa 2) (1,0 equiv.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 equiv.) en tolueno (0,44 M) con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato potásico 2 N (2,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Despues de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol en diclorometano al 2 % y agua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con metanol en diclorometano al 2 %. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en tolueno al 0-40 % para dar un sólido semipuro, que se agitó después en acetato de etilo en hexano al 10 % caliente, se filtró y se secó para dar un sólido puro. RMN ¹H (acetona d-6): δ 9,22 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,82-7,85 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,6 (a, 2H), 2,98 (s, 3H). LRMS [M+H] = 210,2.

30 Ejemplo 7

5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-9-carboxilato de etilo

Etapa 1: 3-bromo-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)benzoato de etilo

A una solución de 4-amino-3-bromobenzoato (1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota NaHMDS 1 M (2,5 equiv.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo en tetrahidrofurano. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se inactivó con solución acuosa de HCl 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-5 % para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2: 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etilo

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

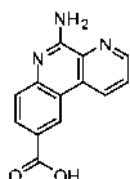
Etapa 3: 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-9-carboxilato de etilo

Se mezcló una solución de 4-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etilo (de la etapa 2) (1,0 equiv.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 equiv.) en tolueno/etanol (10:1, 0,23 M) con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y carbonato potásico anhídrico (2,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y

5 se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol en diclorometano al 2 % y agua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con metanol en diclorometano al 2 %. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en tolueno al 0-40 % para dar un sólido semipuro, que se agitó después en acetato de etilo en hexano al 10 % caliente, se filtró y se secó para dar un sólido puro. RMN ¹H (acetona d-6): δ 9,11 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,89-7,92 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 4,38 (c, 2H), 1,40 (t, 3H). LRMS [M+H] = 268,2.

Ejemplo 8

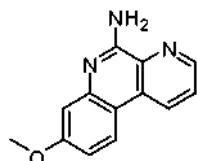
Ácido 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-9-carboxílico



15 Se mezcló 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-9-carboxilato de etilo (Ejemplo 7) (1,0 equiv.) con NaOH 1 N (2,0 equiv.) en etanol (0,12 M). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 36 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se suspendió en agua y se ajustó el pH a neutro usando solución acuosa de ácido cítrico al 5 %. La suspensión se centrifugó (2500 rpm, 5 min) y se retiró el sobrenadante. Los sólidos resultantes se volvieron a suspender en agua mediante agitación vortical, se centrifugaron (2500 rpm, 5 min) y se retiró el sobrenadante. Se repitieron las etapas de resuspensión, centrifugación y retirada del sobrenadante con metanol caliente, acetato de etilo caliente y éter para dar un sólido puro. RMN ¹H (DMSO): δ 12,86 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,88-7,91 (dd, 1H), 7,56-7,59 (m, 3H). LRMS [M+H] = 240,1

Ejemplo 9

25 8-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Etapa 1: 2-bromo-5-metoxianilina

Se mezclaron juntos una solución de 1-bromo-4-metoxi-2-nitrobenceno (1,0 equiv.), polvo de hierro (3,0 equiv.) y HCl concentrado (1,04 equiv.) en etanol (0,64 M) y se calentó a reflugio. La reacción se agitó durante 24 horas y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-15 % para dar el producto en forma de un aceite.

35 Etapa 2: 2-bromo-5-metoxifenilcarbamato de terc-butilo

A una solución de 2-bromo-5-metoxianilina (1,0 equiv.) (de la etapa 1) en tetrahidrofuran (0,2 M) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota NaHMDS 1 M (2,5 equiv.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo en tetrahidrofuran. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se inactivó con solución acuosa de HCl 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-5 % para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 3: 5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo

2-bromo-5-metoxifenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa 2) (1,0 equiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 equiv.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5 %) y acetato sódico (4,5 equiv.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La

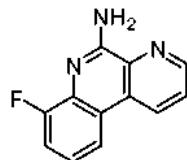
5 suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando éter en hexano al 0-15% para dar 5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo.

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

10 Se mezcló una solución de 5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa 3) (1,0 equiv.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 equiv.) en tolueno/etanol (10:1, 0,23 M) con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y carbonato potásico anhídrico (2,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol en diclorometano al 2 % y agua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con metanol en diclorometano al 2 %. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando metanol en diclorometano al 0-5 % para dar un sólido semipuro, que después se volvió a cristalizar en acetato de etilo, se filtró y se secó para dar un sólido puro. RMN ¹H (acetona d-6): δ 8,91 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,76-7,79 (dd, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,6 (a, 2H), 3,90 (s, 3H).
20 LRMS [M+H] = 226,1

Ejemplo 10

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

Etapa 1: 2-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo

25 A una solución de 2-fluoroanilina (1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0°C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota NaHMDS 1 M (2,5 equiv.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo en tetrahidrofurano. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se inactivó con solución acuosa de HCl 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-5 % para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2: ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fluorofenilborónico

35 A una solución de 2-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa 1) (1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (0,25 M) a -78 °C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota *terc*-butililitio 1,7 M (2,4 equiv.). La reacción se calentó a -40 °C lentamente durante 2 horas y se añadió borato de trimetilo (3,8 equiv.). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió lentamente una solución acuosa de NaOH 1 N a la reacción y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se vertió en acetato de etilo y se acidificó con HCl 3 N para disolver los sólidos. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. Los sólidos resultantes se agitaron en éter/hexano 1:1, se filtraron y se secaron. Los sólidos se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

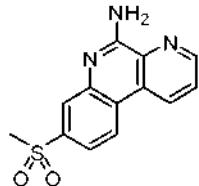
Etapa 3: 7-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

45 Se mezcló una solución de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fluorofenilborónico (de la etapa 2) (1,0 equiv.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 equiv.) en tolueno (0,44 M) con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato potásico (2,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol en diclorometano al 2 % y agua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con metanol en diclorometano al 2 %. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. Despues del tratamiento, el producto en bruto se suspendió en tolueno caliente, se centrifugó (2500 rpm, 5 min) y se retiró el sobrenadante. Las etapas de suspensión, centrifugación y retirada del sobrenadante se repitieron con acetato de etilo caliente, éter y hexano para dar un sólido puro. RMN ¹H (acetona d-6): δ 9,04 (d, 1H), 8,96 (d, 1H),
50

8,27 (d, 1H), 7,86-7,90 (dd, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 6,9 (a, 2H). LRMS [M+H] = 214,1

Ejemplo 11

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



5 Etapa 1: 2-bromo-5-(metilsulfonil)anilina

Se mezclaron juntos una solución de 1-bromo-4-(metilsulfonil)-2-nitrobenceno (1,0 equiv.), polvo de hierro (3,0 equiv.) y HCl concentrado (1,04 equiv.) en etanol (0,64 M) y se calentó a refluo. La reacción se agitó durante 24 horas y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por trituración en hexano/éter 1:1 para dar un sólido de color amarillo claro.

Etapa 2: 2-bromo-5-(metilsulfonil)fenilcarbamato de *terc*-butilo

15 A una solución de 2-bromo-5-(metilsulfonil)anilina (de la etapa 1) (1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0 °C en atmósfera de N_2 se le añadió gota a gota NaHMDS 1 M (2,5 equiv.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo en tetrahidrofurano. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se inactivó con solución acuosa de HCl 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-5 % para dar 2-bromo-5-(metilsulfonil)fenilcarbamato de *terc*-butilo.

Etapa 3: 5-(metilsulfonil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo

25 2-bromo-5-(metilsulfonil)fenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa 2) (1,0 equiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 equiv.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5 %) y acetato sódico (4,5 equiv.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N_2 . La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-50 % para dar un sólido que se trituró después en éter/hexano al 10 % para dar 5-(metilsulfonil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco.

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

35 Se mezcló una solución de 5-(metilsulfonil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa 3) (1,0 equiv.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 equiv.) en tolueno (0,24 M) con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato potásico 2 N (4,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol en diclorometano al 2 % y agua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con metanol en diclorometano al 2 %. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando metanol en diclorometano al 0-5 % para dar un sólido que se trituró después en hexano/acetato de etilo 1:1 para dar 8-(metilsulfonil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. RMN 1H (acetona d-6): δ 9,16 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93-7,96 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,0 (a, 2H), 3,19 (s, 3H). LRMS [M+H] = 274,1

Ejemplo 12

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



Etapa 1: 2-bromo-5-(trifluorometil)fenilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de 2-bromo-5-(trifluorometil)anilina (1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota NaHMDS 1 M (2,5 equiv.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo en tetrahidrofurano. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se inactivó con solución acuosa de HCl 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-5 % para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2: 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamato de *terc*-butilo

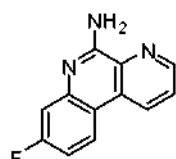
2-bromo-5-(trifluorometil)fenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa 1) (1,0 equiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 equiv.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5 %) y acetato sódico (4,5 equiv.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando éter en hexano al 0-10 % para dar un producto impuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

Se mezcló una solución de 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa 2) (1,0 equiv.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 equiv.) en tolueno (0,24 M) con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato potásico 2 N (4,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Despues de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol en diclorometano al 2 % y agua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con metanol en diclorometano al 2 %. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en tolueno al 0-40 % para dar un sólido que se trituró después en acetato de etilo en hexano al 10 % para dar 8-(trifluorometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. RMN ¹H (acetona d-6): δ 9,13 (d, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,91-7,94 (dd, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,9 (a, 2H). LRMS [M+H] = 264,1

Ejemplo 13

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

Etapa 1: 2-bromo-5-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de 2-bromo-5-fluoroanilina (1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota NaHMDS 1 M (2,5 equiv.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo en tetrahidrofurano. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se inactivó con solución acuosa de HCl 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-5 % para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2: 5-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo

2-bromo-5-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa 1) (1,0 equiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 equiv.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5 %) y acetato sódico (4,5 equiv.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando éter en hexano al 0-5 % para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo.

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

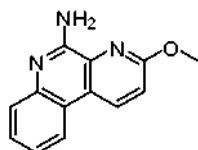
Se mezcló una solución de 5-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (de la

etapa 2) (1,0 equiv.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 equiv.) en tolueno (0,24 M) con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato potásico 2 N (4,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol en diclorometano al 2 % y agua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con metanol en diclorometano al 2 %. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en tolueno al 0-40 % para dar un sólido que se trituró después en acetato de etilo en hexano al 10 % para dar 8-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. RMN ¹H (acetona d-6): δ 9,00 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,46-8,50 (dd, 1H), 7,83-7,87 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,9 (a, 2H). LRMS [M+H] = 214,1

10 **Ejemplo 14**

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

Etapa 1: 3-bromo-6-metoxipicolinonitrilo



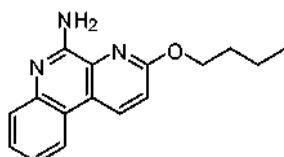
15 Se agitó una solución de 3-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carbonitrilo (1,0 equiv.), carbonato de plata (1,3 equiv.), y yodometano (1,2 equiv.) en tolueno (0,2 M) en la oscuridad a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 3-bromo-6-metoxipicolinonitrilo.

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

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

25 **Ejemplo 15**

30 3-butoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 3-bromo-6-butoxipicolinonitrilo

35 Se agitó a 70 °C durante una noche una solución de 3-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carbonitrilo (1,0 equiv.), carbonato potásico (1,3 equiv.) y 1-yodobutano (1,2 equiv.) en acetona (0,3 M). El disolvente se concentró al vacío y el residuo resultante se recogió en agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-30 % para dar un sólido incoloro.

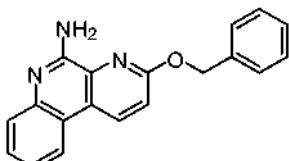
Etapa 2: 3-butoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

40 Se mezcló una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)fenilborónico (1,0 equiv.) y 3-bromo-6-butoxipicolinonitrilo (de la etapa 1) (1,0 equiv.) en tolueno (0,44 M) con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato potásico 2 N (2,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol en diclorometano al 2 % y agua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con metanol en diclorometano al 2 %. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico

5 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% acetato de etilo en metanol para dar 3-butoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (acetona d-6): δ 8,91 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48-7,52 (dd, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 6,51 (a, 2H), 6,55 (t, 2H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 2H), 1,00 (t, 3H). LRMS [M+H] = 268,1

Ejemplo 16

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



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

10 Se agitó una solución de 3-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carbonitrilo (1,0 equiv.), carbonato de plata (1,3 equiv.) y bromuro de bencilo (1,2 equiv.) en tolueno (0,16 M) en oscuridad a 50 °C durante una noche. El disolvente se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-20 % para dar 6-(benciloxi)-3-bromopicolinonitrilo.

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

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

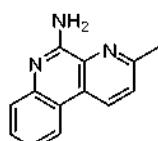
Ejemplo 17

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

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

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

Etapa 2: 3-bromo-6-metilpicolinonitrilo



40 A una solución de 1-óxido de 5-bromo-2-metilpiridina (de la etapa 1) (1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,2 M) se le añadieron cianuro de trimetilsililo (TMSCN) (4,0 equiv.) y trietilamina (3,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-50 % para dar 3-bromo-6-metilpicolinonitrilo.

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

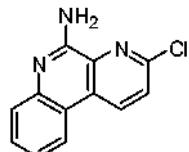
Se mezcló una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)fenilborónico (1,0 equiv.) y 3-bromo-6-metilpicolinonitrilo (de la etapa 2) (1,0 equiv.) en tolueno (0,44 M) con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y

solución acuosa de carbonato potásico 2 N (2,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol en diclorometano al 2 % y agua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con metanol en diclorometano al 2 %. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío.

El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-70 % para dar 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (metanol d-4): δ 8,85 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,34-7,38 (dd, 1H), 2,76 (s, 3H). LRMS [M+H] = 210,1

Ejemplo 18

10 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



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

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

20 Etapa 2: 3-bromo-6-cloropicolinonitrilo

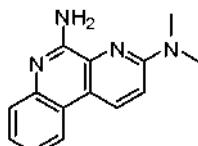
25 A una solución de 1-óxido de 5-bromo-2-cloropiridina (de la etapa 1) (1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,2 M) se le añadieron cianuro de trimetilsililo (TMSCN) (4,0 equiv.) y trietilamina (3,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se concentró al vacío, y el residuo se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-40 % para dar 3-bromo-6-cloropicolinonitrilo.

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

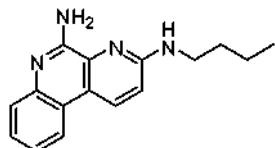
30 Se mezcló una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)fenilborónico (1,0 equiv.) y 3-bromo-6-cloropicolinonitrilo (de la etapa 2) (1,0 equiv.) en tolueno (0,44 M) con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato potásico 2 N (2,0 equiv.). La reacción se calentó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

Ejemplo 19

40 N³,N³-dimetilbenzo[f][1,7]naftiridin-3,5-diamina



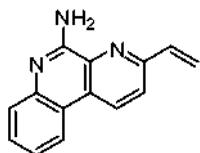
45 Se disolvió una solución de 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (Ejemplo 18) (1,0 equiv.) en dimetilamina acuosa al 40 % (0,26 M) y se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-90 % para dar N³,N³-dimetilbenzo[f][1,7]naftiridin-3,5-diamina. RMN ¹H (metanol d-4): δ 8,63 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41-7,45 (dd, 1H), 7,29-7,33 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 3,26 (s, 6H). LRMS [M+H] = 239,1

Ejemplo 20N³-butilbenzo[f][1,7]naftiridin-3,5-diamina

5 Se disolvió una solución de 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (Ejemplo 18) (1,0 equiv.) en n-butilamina (0,1 M) y se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-90 % para dar N³-butilbenzo[f][1,7]naftiridin-3,5-diamina. RMN ¹H (metanol d-4): δ 8,42 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,38-7,42 (dd, 1H), 7,25-7,29 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,48 (t, 2H), 1,63-1,71 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 2H), 0,99 (t, 3H). LRMS [M+H] = 267,2

Ejemplo 21

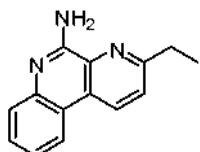
10 3-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



15 Se calentó a 100 °C una solución de 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (Ejemplo 18) (1,0 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1,2 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato potásico 2 N (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (4:1, 0,1 M) y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrido y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-50 % para dar un sólido, que se trituró después en acetato de etilo en hexano al 10 % para dar 3-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. RMN ¹H (acetona d-6): δ 8,99 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,30-7,35 (dd, 1H), 7,03-7,10 (dd, 1H), 6,77 (a, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,66 (d, 1H). LRMS [M+H] = 222,1

Ejemplo 22

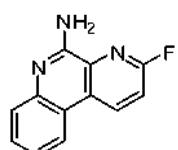
3-ethylbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



25 30 A una solución de 3-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (Ejemplo 21) en acetato de etilo/etanol (1:1, 0,07 M) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (0,2 equiv.). Se introdujo gas hidrógeno mediante un globo y se agitó la reacción durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío dando 3-ethylbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (acetona d-6): δ 8,93 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51-7,55 (dd, 1H), 7,30-7,34 (dd, 1H), 6,55 (a, 2H), 6,03 (c, 2H), 1,41 (t, 3H). LRMS [M+H] = 224,1

Ejemplo 23

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

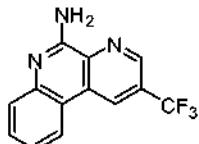


35 Se calentó en un reactor de microondas a 210 °C una solución de 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (Ejemplo 18) (1,0 equiv.), fluoruro potásico (3,0 equiv.) y 18-corona-6 (0,2 equiv.) en N-metilpirrolidona (NMP) (0,4 M) durante 80 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC usando

acetonitrilo en agua al 10-50 % para dar 3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. RMN ^1H (acetona d-6): δ 11,40 (a, 2H), 9,38-9,42 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,89-7,92 (dd, 1H), 7,81-7,83 (m, 2H), 7,59-7,66 (m, 1H). LRMS [M+H] = 214,1

Ejemplo 24

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



5

Etapa 1: oxima de 3-cloro-5-(trifluorometil)picolinaldehído

Se calentó a 95 °C una solución de 3-cloro-5-(trifluorometil)picolinaldehído (1,0 equiv.), clorhidrato de hidroxilamina (5,0 equiv.) y piridina (4,0 equiv.) en etanol y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, agua, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar un sólido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

Etapa 2: 3-cloro-5-(trifluorometil)picolinonitrilo

Se calentó a 65 °C una solución de oxima de 3-cloro-5-(trifluorometil)picolinaldehído (1,0 equiv.) y reactivo de Burgess (1,5 equiv.) en tetrahidrofurano (0,5 M) y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar un sólido que se uso en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

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

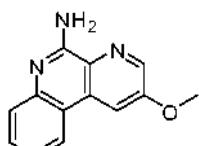
Se mezcló una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)fenilborónico (1,0 equiv.) y 3-cloro-5-(trifluorometil)picolinonitrilo (de la etapa 2) (1,0 equiv.) en tolueno (0,44 M) con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato potásico 2 N (2,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol en diclorometano al 2 % y agua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con metanol en diclorometano al 2 %. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-50 % para dar 2-(trifluorometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. RMN ^1H (acetona d-6): δ 9,44 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,65-8,63 (d, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 1H), 6,84 (a, 2H). LRMS [M+H] = 264,2

20

25

Ejemplo 25

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



30

Etapa 1: 3-cloro-5-metoxipicolinonitrilo

A una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 equiv.) en dimetil formamida (DMF) (0,5 M) se le añadió metóxido sódico (1,5 equiv.) y se calentó a 75 °C. Después de agitar durante 14 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó tres veces con NaHCO_3 acuoso saturado, dos veces con agua, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 15 % para dar una mezcla de dos regiosímeros de metoxi, uno de los cuales era el producto deseado. La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

30

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

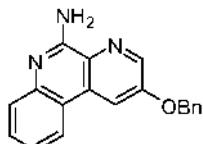
Se mezcló una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)fenilborónico (1,0 equiv.) y 3-cloro-5-metoxipicolinonitrilo (de la etapa 1) (1,0 equiv.) en tolueno (0,44 M) con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato potásico 2 N (2,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol en diclorometano al 2 % y agua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con metanol en diclorometano al 2 %. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema

40

COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 50-100 % para dar 2-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

Ejemplo 26

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



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

Se calentó a 50 °C una solución de 5-bromopiridin-3-ol (1,0 equiv.), bromuro de bencilo (1,2 equiv.) y carbonato de plata (1,3 equiv.) en tolueno (0,1 M) y se agitó durante 18 horas. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, eluyendo con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío en un residuo que se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 20 % para dar 3-(benciloxi)-5-bromopiridina.

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

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

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

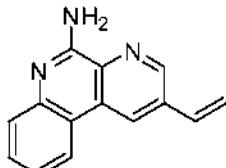
20 A una solución de 1-óxido de 3-(benciloxi)-5-bromopiridina (de la etapa 2) (1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,2 M) se le añadieron cianuro de trimetilsililo (TMSCN) (4,0 equiv.) y trietilamina (3,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche. Despues de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se concentró al vacío, y el residuo se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-40 % para dar una mezcla de dos regiosímeros de benzoxi, uno de los cuales era el producto deseado. La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

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

Ejemplo 27

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



Etapa 1: 3-cloro-5-vinilpicolinonitrilo

Se agitó a 95 °C durante una noche una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1,0 equiv.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2

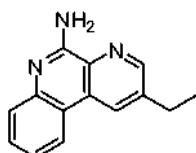
N (3,4 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,04 M). Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema 5 COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar un sólido de color blanco.

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

Se agitó a 100 °C durante una noche una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)fenilborónico (1,0 equiv.) y 3-cloro-5-vinilpicolinonitrilo (de la etapa 1) (1,0 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M). Después de enfriar a temperatura ambiente, el 10 contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 15 2-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (metanol-d4 - CDCl₃): δ 8,87 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,32 (dt, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,54 (d, 1H). LRMS [M+H] = 222,1.

Ejemplo 28

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



A una solución de 2-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (Ejemplo 27) en acetato de etilo/metanol (1:4, 0,05 M) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (0,2 equiv.). Se introdujo gas hidrógeno mediante un globo y se agitó la reacción durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 20 2-etilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido. RMN ¹H (metanol-d4): δ 8,78-8,81 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 7,55 - 7,63 (m, 2H), 7,35 - 7,40 (m, 1H), 2,97 (c, 2H), 1,43 (t, 2H). LRMS [M+H] = 224,1.

Ejemplo 29

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

Etapa 1: 3-cloro-5-fenilpicolinonitrilo

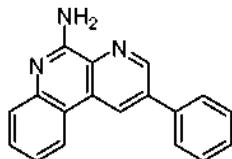
Se agitó a 100 °C una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (1,0 equiv.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (3,4 equiv.) en 30 tolueno/etanol (2:1, 0,04 M) durante 2 horas, después a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 35 un sólido de color blanco.

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

Se agitó a 100 °C durante una noche una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)fenilborónico (1,0 equiv.) y 3-cloro-5-fenilpicolinonitrilo (de la etapa 1) (1,0 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M). Después de enfriar a temperatura ambiente, el 40 contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 2-fenilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (dmso-d6): δ 9,13 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,43-7,56 (m, 5H), 7,27 (m, 1H), 7,13 (s a, 2H). LRMS [M+H] = 272,2.

Ejemplo 30

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



5

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

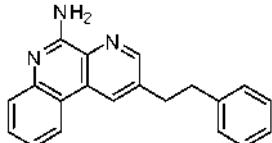
Se agitó a 100 °C una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 equiv.), (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-estiril-1,3,2-dioxaborolano (1,0 equiv.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (3,4 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,04 M) durante 2 horas, después a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

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

Se agitó a 100 °C durante una noche una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)fenilborónico (1,0 equiv.) y (E)-3-cloro-5-estirilpicolinonitrilo (de la etapa 1) (1,0 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M). Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar (E)-2-estirilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (dmso-d6): δ 9,22 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,70 (t, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,08 (s a, 2H). LRMS [M+H] = 298,2.

25 **Ejemplo 31**

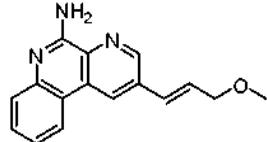
2-fenetylbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



A una solución de (E)-2-estirilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (Ejemplo 30) en acetato de etilo/metanol (1:4, 0,05 M) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (0,2 equiv.). Se introdujo gas hidrógeno mediante un globo y se agitó la reacción durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 2-fenetylbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,54 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,03 - 7,32 (m, 6H), 6,16 (s a, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,97 (t, 2H). LRMS [M+H] = 300,1.

35 **Ejemplo 32**

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



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

Se agitó a 100 °C una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 equiv.), (E)-2-(3-metoxiprop-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,0 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (3.4 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,04 M) durante 2 horas, después a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar a

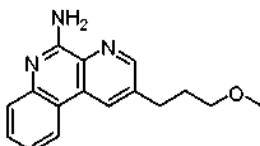
5 temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar (E)-3-cloro-5-(3-metoxiprop-1-enil)picolinonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

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

Se agitó a 100 °C durante una noche una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)fenilborónico (1,0 equiv.) y (E)-3-cloro-5-(3-metoxiprop-1-enil)picolinonitrilo (de la etapa 1) (1,0 equiv.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M). Después de enfriar a 15 temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar (E)-2-(3-metoxiprop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (dmsod6): δ 9,24 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,11 (s a, 2H), 6,86 - 7,00 (m, 2H), 4,18 (d, 2H), 3,36 (s, 3H). LRMS [M+H] = 266,2.

20 **Ejemplo 33**

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

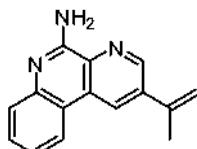


A una solución de (E)-2-(3-metoxiprop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (Ejemplo 32) en acetato de etilo/metanol (1:4, 0,05 M) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (0,2 equiv.). Se introdujo gas hidrógeno mediante

25 un globo y se agitó la reacción durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 2-(3-metoxipropil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,64 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,56 (s a, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 1,93 - 2,00 (m, 2H). LRMS [M+H] = 268,1.

30 **Ejemplo 34**

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

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

35 Se agitó a 100 °C una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 equiv.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,0 equiv.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (3.4 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,04 M) durante 2 horas, después a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar a 40 temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 3-cloro-5-(prop-1-en-2-il)picolinonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

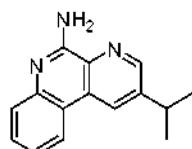
Etapa 2: 2-(prop-1-en-2-il)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

45 Se agitó a 100 °C durante una noche una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)fenilborónico (1,0 equiv.) y 3-cloro-5-(prop-1-en-2-il)picolinonitrilo (de la etapa 1) (1,0 equiv.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M). Después de enfriar a temperatura

ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 2-(prop-1-en-2-il)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (dmso-d6): δ 9,03 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,07 (s a, 2H) 5,80 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 2,27 (s, 3H). LRMS [M+H] = 236,2.

Ejemplo 35

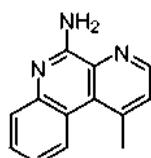
2-isopropilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



10 A una solución de 2-(prop-1-en-2-il)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (Ejemplo 34) en acetato de etilo/metanol (1:4, 0,05 M) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (0,2 equiv.). Se introdujo gas hidrógeno mediante un globo y se agitó la reacción durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 2-isopropilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,69 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,02 (s a, 2H), 3,15 (septuplete, 1H), 1,37 (d, 6H). LRMS [M+H] = 238,2.

Ejemplo 36

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



20 Etapa 1: 1-óxido de 5-bromo-2-cloro-4-metilpiridina

Se agitó a 50 °C durante una noche una solución de 5-bromo-2-cloro-4-metilpiridina (1,0 equiv.) y ácido metacloroperbenzoico (mCPBA) (2,5 equiv.) en cloroformo (0,1 M). Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió Ca(OH)₂ (2,5 equiv.) a la mezcla de reacción. El precipitado se filtró y se lavó con metanol en diclorometano y acetato de etilo al 5 %. El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ y solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío en un sólido de color claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

A una solución de 1-óxido de 5-bromo-2-cloro-4-metilpiridina (de la etapa 1) (1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,2 M) se le añadieron TMSCN (4,0 equiv.) y trietilamina (3,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche. 30 Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-50 % para dar 3-bromo-6-cloro-4-metilpicolinonitrilo.

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

35 Se agitó a 100 °C durante una noche una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)fenilborónico (1,0 equiv.) y 3-bromo-6-cloro-4-metilpicolinonitrilo (de la etapa 2) (1,0 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M). Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 3-cloro-1-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (dmso-d6): δ 8,44 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,02 (s a, 2H), 2,98 (s, 3H). LRMS [M+H] = 244,1.

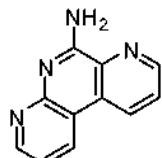
Etapa 4: 1-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

A una solución de 3-cloro-1-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa 3) en acetato de etilo/metanol (1:2, 0,03 M) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (0,2 equiv.). El recipiente de reacción se agitó en un hidrogenador Parr a una presión de hidrógeno de 50 psi (344,74 kPa) durante una noche. La mezcla se filtró a través

de una capa de celite, se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 1-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,63 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,20 (s a, 2H), 3,01 (s, 3H). LRMS [M+H] = 210,1.

5 **Ejemplo 37**

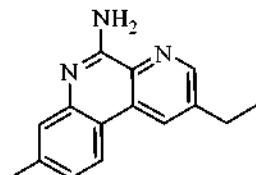
pirido[3,2-f][1,7]naftiridin-6-amina



Se agitó a 100 °C durante una noche una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,0 equiv.) y 3-bromopicolinonitrilo (1,0 equiv.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M). Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar pirido[3,2-f][1,7]naftiridin-6-amina en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (dmso-d6): δ 9,14 (dd, 1H), 8,98 (dd, 1H), 8,90 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,60 (s a, 2H), 7,30 (dd, 1H). LRMS [M+H] = 197.

10 **Ejemplo 38**

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



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

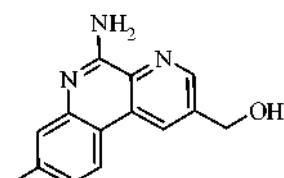
20 Se agitó a 100 °C durante una noche una solución de 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (del Ejemplo 4/etapa 2) (1,0 equiv.) y 3-cloro-5-vinilpicolinonitrilo (del Ejemplo 27 / Etapa 1) (1,0 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M). Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 8-metil-2-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo.

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

30 A una solución de 8-metil-2-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) en acetato de etilo/metanol (1:4, 0,05 M) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (0,2 equiv.). Se introdujo gas hidrógeno mediante un globo y se agitó la reacción durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 2-etyl-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,61 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,00 (s a, 2H), 2,84 (c, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,33 (t, 3H). LRMS [M+H] = 238,1.

35 **Ejemplo 39**

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



Etapa 1: 5-cloro-6-cianonicotinato de etilo

Se desgasificó una solución de etil 5,6-dicloronicotinato (1 equiv.), cianuro de cinc (0,75 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,10 equiv.) en DMF (0,3 M) y después se calentó a 100 °C durante 3 horas. El disolvente se retiró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 5-cloro-6-cianonicotinato de etilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: 5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-carboxilato de etilo

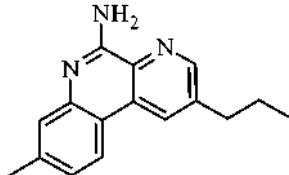
Se agitó a 100 °C durante una noche una solución de 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (del Ejemplo 4 / etapa 2) (1,0 equiv.) y 5-cloro-6-cianonicotinato de etilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M). Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-carboxilato de etilo.

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

A una solución agitada de 5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-carboxilato de etilo (de la etapa anterior) en THF (0,2 M) enfriada en un baño de hielo-agua se le añadió solución de superhidruro en THF 1 N (10 equiv.). Una vez completada la reacción, esta se interrumpió con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar (5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)metanol en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,68 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,00 (s a, 2H), 4,90 (s, 2H), 2,45 (s, 3H). LRMS [M+H]⁺ = 240,1

Ejemplo 40

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

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

Se agitó a 95 °C durante una noche una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 equiv.), (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (1,0 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (3,4 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,04 M). Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar un (E)-3-cloro-5-(prop-1-enil)picolinonitrilo sólido de color blanco.

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

Se agitó a 100 °C durante una noche una solución de 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (del Ejemplo 4 / Etapa 2) (1,0 equiv.) y (E)-3-cloro-5-(prop-1-enil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M). Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar (E)-8-metil-2-(prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo.

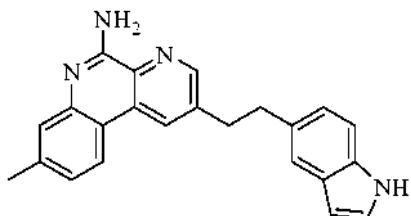
Etapa 3: 8-metil-2-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

A una solución de (E)-8-metil-2-(prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) en acetato de etilo/metanol (1:4, 0,05 M) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (0,2 equiv.). Se introdujo gas hidrógeno mediante un globo y se agitó la reacción durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de

celite, se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 8-metil-2-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,59 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,94 (s a, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 0,95 (t, 3H). LRMS [M+H] = 252,1

5 **Ejemplo 41**

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



Etapa 1: 5-((triethylsilyl)etinil)-1H-indol

10 Se añadieron -yodo-1H-indol (1,1 equiv.), triethyl(etinil)silano (1 equiv.), triethylamina (5 equiv.) y DMF anhídrico (0,2 M) a un vial de centelleo. Se sometió a vacío y se descargó nitrógeno tres veces. Se añadieron Cul (0,1 equiv.) y bis(trifenilfosfina)dicloro-paladio (II) (0,1 equiv.). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante una noche. Tras la finalización de la reacción según se controló por TLC, el contenido del vial se cargó sobre una columna de gel de sílice pretratada con hexanos. La columna se lavó con hexanos y éter dietílico hasta que se recogieron todos los eluyentes que contenían el producto. La cuidadosa destilación de los hexanos y el éter usando un evaporador rotatorio con calentamiento mínimo proporcionó el producto 5-((triethylsilyl)etinil)-1H-indol en forma de un aceite incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: 5-etinil-1H-indol

20 Se trató gota a gota una solución agitada de 5-((triethylsilyl)etinil)-1H-indol (de la etapa anterior) en THF (0,2 M) enfriada a 0 °C con una solución (0,5 equiv.) de fluoruro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se volvió negra y se continuó la agitación durante 30 minutos antes de enfriarla a t. TLC mostró conversión completa. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas controladas se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron usando un evaporador rotatorio con calentamiento mínimo. La cromatografía (gel de sílice, éter dietílico) proporcionó el producto 5-etinil-1H-indol en forma de un aceite incoloro.

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

25 A un matraz de fondo redondo tapado con un septo se le añadieron 5-etinil-1H-indol (de la etapa anterior) (1,1 equiv.), 3,5-dicloropicolinonitrilo (1 equiv.), triethylamina (5 equiv.) y DMF anhídrico (0,2 M). Se sometió a vacío y se descargó nitrógeno tres veces. Se añadieron Cul (0,05 equiv.) y bis(trifenilfosfina)dicloro-paladio (II) (0,05 equiv.). Se retiró el septo con un condensador de reflujo y el matraz se calentó a 60 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción según se controló por TLC, el contenido del matraz se cargó en una columna grande de gel de sílice pretratada con hexanos. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:EtOAc (1:4 %)) proporcionó el producto 5-((1H-indol-5-il)etinil)-3-cloropicolinonitrilo.

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

35 Se añadieron a un matraz de fondo redondo con condensador de reflujo 5-((1H-indol-5-il)etinil)-3-cloropicolinonitrilo (de la etapa anterior) (1 equiv.), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (del Ejemplo 4 / Etapa 2) (1,25 equiv.), K₃PO₄ (2 equiv.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,05 equiv.) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,1 equiv.). Se añadieron n-butanol y agua (5:2, 0,2 M) y se desgasificó el contenido (vacío seguido de descarga de nitrógeno) tres veces. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante una noche en un baño de aceite. Se enfrió el contenido y se recogió en 200 ml de agua seguido de extracción con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en CH₂Cl₂ al 0 - 50%) proporcionó el producto 2-((1H-indol-5-il)etinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo.

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

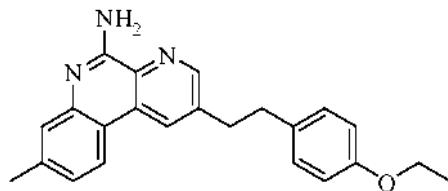
45 Se añadió 2-((1H-indol-5-il)etinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) (1 equiv.) a un matraz de fondo redondo con una barra agitadora. Se añadieron etanol y cloruro de metileno (1:2, 0,2 M), seguido de paladio en carbono (polvo activado, húmedo, 10 % sobre carbono, 0,1 equiv.). El contenido se vació seguido de lavado con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Despues se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de celite y posteriormente se lavó la almohadilla de celite con cloruro de metileno y EtOAc hasta que el filtrado no tuvo

absorción UV. Los lavados orgánicos combinados se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en CH_2Cl_2 al 0 - 50 %) proporcionó el producto 2-(2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,54 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,01 (s a, 2H), 3,16 - 3,12 (m, 2H), 3,10 - 3,05 (m, 2H), 2,43 (s, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 353,2$

5

Ejemplo 42

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

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

10 Se añadieron 1-etoxi-4-etinilbenceno (1,1 equiv.), 3,5-dicloropicolinonitrilo (1 equiv.), trietilamina (5 equiv.) y DMF anhídrido (0,2 M) a un matraz de fondo redondo tapado con un septo. Se sometió a vacío y se descargó nitrógeno tres veces. Se añadieron CuI (0,05 equiv.) y bis(trifenilfosfina)dicloro-paladio (II) (0,05 equiv.). Se retiró el septo con un condensador de reflujo y el matraz se calentó a 60 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción según se controló por TLC, el contenido del matraz se cargó en una columna grande de gel de sílice pretratada con hexanos. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:EtOAc (1:4 %)) proporcionó el producto 3-cloro-5-((4-etoxifenil)etinil)picolinonitrilo.

15

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

20 Se añadieron 3-cloro-5-((4-etoxifenil)etinil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) (1 equiv.), 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (del Ejemplo 4 / Etapa 2) (1,25 equiv.), K_3PO_4 (2 equiv.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,05 equiv.) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,1 equiv.) a un matraz de fondo redondo con condensador de reflujo. Se añadieron n-butanol y agua (5:2, 0,2 M) y se desgasificó el contenido (vacío seguido de baño con nitrógeno) tres veces. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante una noche en un baño de aceite. Se enfrió el contenido y se recogió en 200 ml de agua seguido de extracción con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en CH_2Cl_2 al 0 - 50 %) proporcionó el producto 2-(4-etoxifenil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

25

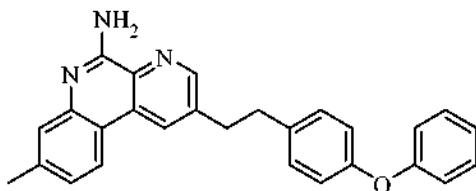
Etapa 3: 2-(4-etoxifenil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

30 Se añadió 2-(4-etoxifenil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) (1 equiv.) a un matraz de fondo redondo con una barra agitadora. Se añadieron etanol y cloruro de metileno (1:2, 0,2 M), seguido de paladio en carbono (polvo activado, húmedo, 10 % sobre carbono, 0,1 equiv.). Los contenidos se desgasificaron al vacío seguido de descarga de hidrógeno (tres veces). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Despues se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de celite y posteriormente se lavó la almohadilla de celite con cloruro de metileno y EtOAc hasta que el filtrado no tuvo absorción UV. Los lavados orgánicos combinados se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en CH_2Cl_2 al 0 - 50 %) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Una recristalización adicional usando tolueno proporcionó el producto 2-(4-etoxifenil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un cristal fino de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,52 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 5,95 (s a, 2H), 3,93 (c, 2H), 3,11 - 3,05 (dd, 2H), 2,95 - 2,90 (dd, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,33 (t, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 358,2$

35

Ejemplo 43

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



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

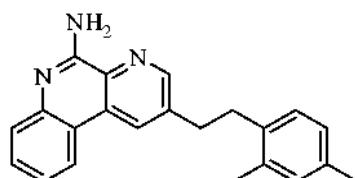
Se preparó 3-cloro-5-((4-fenoxifenil)etinil)picolinonitrilo a partir de 1-etinil-4-fenoxibenceno (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 42, etapa 1.

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

- 5 Se preparó 8-metil-2-((4-fenoxifenil)etinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 3-cloro-5-((4-fenoxifenil)etinil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 42, etapa 2.

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

- 10 Se preparó 8-metil-2-(4-fenoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 8-metil-2-((4-fenoxifenil)etinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 42, etapa 3. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,54 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,07 - 6,84 (m, 8H), 6,00 (s a, 2H), 3,13 - 3,08 (dd, 2H), 2,99 - 2,94 (dd, 2H), 2,44 (s, 3H). LRMS [M+H]⁺ = 406,2

Ejemplo 44**2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina**

15

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

Se preparó ((2,4-dimetilfenil)etinil)triethylsilano a partir de 1-yodo-2,4-dimetilbenceno (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41, etapa 1.

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

- 20 Se preparó 1-etinil-2,4-dimetilbenceno a partir de ((2,4-dimetilfenil)etinil)triethylsilano (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41, etapa 2.

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

Se preparó 3-cloro-5-((2,4-dimetilfenil)etinil)picolinonitrilo a partir de 1-etinil-2,4-dimetilbenceno (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41, etapa 3.

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

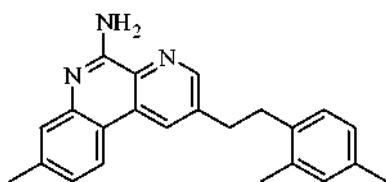
Se preparó 2-((2,4-dimetilfenil)etinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 3-cloro-5-((2,4-dimetilfenil)etinil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41, etapa 4.

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

- 30 Se preparó 2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 2-((2,4-dimetilfenil)etinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41, etapa 5. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,60 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 3H), 6,29 (s a, 2H), 3,04 - 3,10 (dd, 2H), 2,97 - 2,91 (dd, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). LRMS [M+H]⁺ = 328,2.

Ejemplo 45

- 35 2-(2,4-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



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

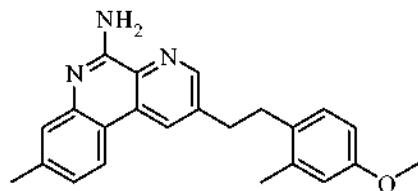
Se prepararon 2-((2,4-dimetilfenil)etinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 3-cloro-5-((2,4-dimetilfenil)etinil)picolinonitrilo (del Ejemplo 44/ Etapa 3) y 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (del Ejemplo 4/ Etapa 2) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41, etapa 4.

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

Se preparó 2-(2,4-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 1-etinil-4-fenoxibenceno (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41, etapa 5. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,56 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 3H), 6,26 (s a, 2H), 3,08 - 3,02 (dd, 2H), 2,96 - 2,90 (dd, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). LRMS [M+H] = 342,2

Ejemplo 46

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

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

Se preparó 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metilfenil)etinil)picolinonitrilo a partir de 1-etinil-4-metoxi-2-metilbenceno (comercialmente disponible) siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 41/ Etapa 3.

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

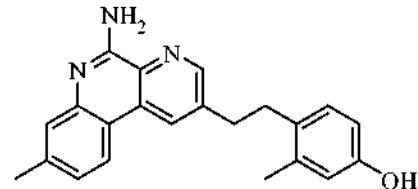
Se preparó 2-((4-metoxi-2-metilfenil)etinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 3-cloro-5-(4-metoxi-2-metilfenetil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41, etapa 4.

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

Se preparó 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 2-((4-metoxi-2-metilfenil)etinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41, etapa 5. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 5,93 (s a, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,05 - 3,00 (dd, 2H), 2,93 - 2,88 (dd, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). LRMS [M+H] = 358,2

Ejemplo 47

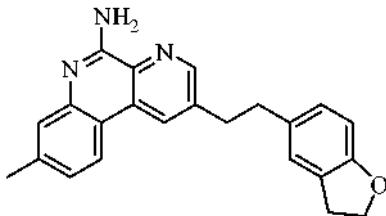
4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol



A una solución agitada de 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (Ejemplo 46) en cloruro de metileno (0,2 M) en un baño de hielo-agua se le añadió gota a gota solución de BBr₃ 1 N (2 equiv.) en CH₂Cl₂. En 30 minutos la reacción se interrumpió con metanol y se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando metanol en diclorometano al 0-20 % para dar 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,99 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,99 (s a, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 3,02 - 2,96 (dd, 2H), 2,86 - 2,81 (dd, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). LRMS [M+H] = 344,2

Ejemplo 48

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

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

- 5 Se preparó ((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etinil)trietilsilano a partir de 5-yodo-2,3-dihidrobenzofurano (disponible comercialmente) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41, etapa 1.

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

Se preparó 5-etinil-2,3-dihidrobenzofurano a partir de ((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etinil)trietilsilano (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 2.

10 *Etapa 3: 3-cloro-5-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etinil)picolinonitrilo*

Se preparó 3-cloro-5-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etinil)picolinonitrilo a partir de 5-etinil-2,3-dihidrobenzofurano (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 3.

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

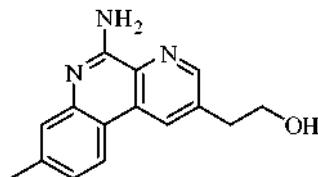
- 15 Se preparó 2-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 3-cloro-5-(4-metoxi-2-metilfenetil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 4.

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

- 20 Se preparó 2-(2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 2-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 5. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,62 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,05 (s a, 2H), 4,57 (t, 2H), 3,19 - 3,13 (m, 4H), 3,03 - 2,98 (dd, 2H), 2,54 (s, 3H). LRMS [M+H] = 356,2

Ejemplo 49

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

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

Se preparó (Z)-3-cloro-5-(2-etoxivinil)picolinonitrilo a partir de (Z)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 40 / Etapa 1.

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

- 30 Se preparó (Z)-2-(2-etoxivinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de (Z)-3-cloro-5-(2-etoxivinil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 40 / Etapa 2.

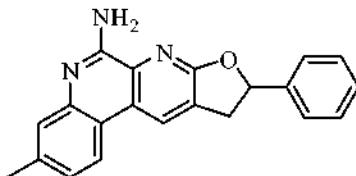
Etapa 3: 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etanol

- 35 Se calentó a 60 °C durante una noche una solución de (Z)-2-(2-etoxivinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) en una mezcla de HCl conc. y dioxano 2:5 (0,1 M). Despues de enfriarla a t, la mezcla de reacción se trató con exceso de solución saturada de NaHCO₃, seguido de extracción con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se recogieron en THF (0,2 M) y se trataron con solución de superhidruro 1 N en THF (10 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se trató siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 39 / Etapa 3, para proporcionar 2-(5-amino-8-

metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etanol en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,61 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,01 (s a, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,43 (s, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 254,1$

Ejemplo 50

- 5 3-metil-9-fenil-9,10-dihidrobenzo[f]furo[2,3-b][1,7]naftiridin-6-amina



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

Se preparó 1-óxido de 5-bromo-2-cloro-3-metilpiridina a partir de 5-bromo-2-cloro-3-metilpiridina (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17 / Etapa 1.

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

Se preparó 3-bromo-6-cloro-5-metilpicolinonitrilo a partir de (Z)-3-cloro-5-(2-etoxyvinil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17 / Etapa 2.

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

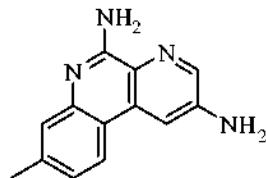
- 15 Una solución de 3-bromo-6-cloro-5-metilpicolinonitrilo (de la etapa anterior) en THF (0,2 M) se enfrió a -78 °C. Se añadió LDA (solución 2 N, 2 equiv.) gota a gota. La reacción se mantuvo con agitación a -78 °C durante 1 hora, seguido de adición de benzaldehído (1 equiv.). Se mantuvo la reacción con agitación a -78 °C durante otros 30 minutos antes de permitir que se calentase lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NH_4Cl sat. y se extrajo con EtOAc. Los lavados orgánicos combinados se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en hexanos al 20 - 50 %) proporcionó el producto 3-bromo-6-cloro-5-(2-hidroxi-2-feniletil)picolinonitrilo en forma de un sólido de color amarillo.

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

- 20 Se preparó 3-metil-9-fenil-9,10-dihidrobenzo[f]furo[2,3-b][1,7]naftiridin-6-amina a partir de 3-bromo-6-cloro-5-metilpicolinonitrilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 4. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,45 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 7,12 (d, 1H), 5,93 (t, 1H), 5,93 (s a, 2H), 3,86 (dd, 1H), 3,40 (dd, 1H), 2,44 (s, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 328,1$

Ejemplo 51

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



Etapa 1: 5,6-dicloropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

- 30 A una solución de 5,6-dicloropiridin-3-amina (comercialmente disponible) en THF (0,2 M) agitada a 0 °C se le añadió $(\text{BOC})_2\text{O}$ (1,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C hasta su total conversión según análisis mediante TLC. Después, la mezcla de reacción se concentró. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en hexanos 20 - 50 %) del producto en bruto proporcionó 5,6-dicloropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo.

Etapa 2: 5-cloro-6-cianopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

- 35 Se preparó 5-cloro-6-cianopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo a partir de 5,6-dicloropiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 39 / Etapa 1.

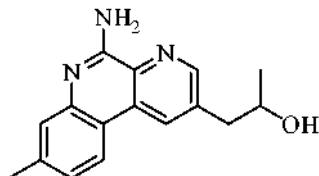
Etapa 3: 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2,5-diamina

Se preparó 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2,5-diamina (como producto secundario) junto con 5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (como producto principal) a partir de 5-cloro-6-cianopiridin-3-

ilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 4 / Etapa 2. RMN ^1H (DMSO-d₆): δ 10,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,99 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). LRMS [M+H] = 225,1

Ejemplo 52

- 5 1-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)propan-2-ol



Etapa 1: 3-bromo-5-metilpicolinonitrilo

Se preparó 3-bromo-5-metilpicolinonitrilo a partir de 2,3-dibromo-5-metilpiridina (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 39 / Etapa 1.

- 10 Etapa 2: 3-bromo-5-(2-hidroxipropil)picolinonitrilo

Se preparó 3-bromo-5-(2-hidroxipropil)picolinonitrilo a partir de 3-bromo-5-metilpicolinonitrilo (de la etapa anterior) y acetaldehído siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 50 / Etapa 3.

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

- 15 Se preparó 1-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)propan-2-ol a partir de 3-bromo-5-(2-hidroxipropil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 50, etapa 4. RMN ^1H (metanol-d₄): δ 8,72 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,05 - 2,99 (m, 2H), 2,97 - 2,90 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,28 (d, 3H). LRMS [M+H] = 268,1

Ejemplo 53

- 20 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetonitrilo



- 20

Etapa 1: 2,3-dicloro-5-((metoximatoxi)metil)piridina

- 25 A una solución agitada de (5,6-dicloropiridin-3-il)metanol (comercialmente disponible) en CH₂Cl₂ (0,2 M) a 0 °C se le añadió trietilamina (3 equiv.) y cloro(metoxi)metano (2 equiv.). Después de agitar a 0 °C durante 3 horas la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc en hexanos 20 - 50 %) para proporcionar 2,3-dicloro-5-((metoximatoxi)metil)piridina en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: 3-cloro-S-((metoximatoxi)metil)picolinonitrilo

Se preparó 3-cloro-5-((metoximatoxi)metil)picolinonitrilo a partir de 2,3-dicloro-5-((metoximatoxi)metil)piridina (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 39 / Etapa 1.

Etapa 3: 3-cloro-5-(hidroximetil)picolinonitrilo

- 30 A una solución agitada de 2,3-dicloro-5-((metoximatoxi)metil)piridina (de la etapa anterior) en metanol (0,2 M) se le añadió HCl conc. (10 equiv.). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc en hexanos al 20 - 50 %) para proporcionar 3-cloro-5-(hidroximetil)picolinonitrilo.

Etapa 4: 3-cloro-5-(clorometil)picolinonitrilo

- 35 A una solución agitada de 3-cloro-5-(hidroximetil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) en CH₂Cl₂ (0,2 M) a 0 °C se le añadió cloruro de tionilo (10 equiv.). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc en hexanos al 20 - 50 %) para proporcionar 3-cloro-5-(clorometil)picolinonitrilo en forma de un aceite incoloro.

Etapa 5: 3-cloro-5-(cianometil)picolinonitrilo

A una solución de 3-cloro-5-(clorometil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) en DMSO (0,2 M) se le añadió cianuro sódico (1,25 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C con radiación de microondas. La mezcla de reacción se recogió en agua y EtOAc y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en hexanos al 20 - 50 %) del producto en bruto proporcionó 3-cloro-5-(cianometil)picolinonitrilo.

Etapa 6: 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetonitrilo

Se preparó 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetonitrilo a partir de 3-cloro-5-(cianometil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 4. RMN ^1H (metanol-d₄): δ 8,79 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 4,15 (d, 2H), 2,43 (s, 3H). LRMS [M+H] = 249,1

Ejemplo 54

N-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetamida

Etapa 1: N-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetamida

A una solución agitada de 5,6-dicloropiridin-3-amina (comercialmente disponible) y trietilamina (3 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,2 M) a 0 °C se le añadió cloruro de acetilo (2 equiv.). Despues de agitar a temperatura ambiente durante una noche la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc en hexanos al 20 - 50 %) para proporcionar N-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetamida.

Etapa 2: N-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)acetamida

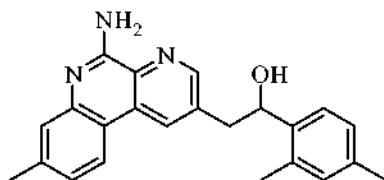
Se preparó N-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)acetamida a partir de N-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetamida (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 39 / Etapa 1.

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

Se preparó N-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetamida a partir de N-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)acetamida (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 4. RMN ^1H (DMSO-d₆): δ 10,99 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). LRMS [M+H] = 267,1

Ejemplo 55

2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(2,4-dimetilfenil)etanol

Etapa 1: 3-bromo-5-(2-(2,4-dimetilfenil)-2-hidroxietil)picolinonitrilo

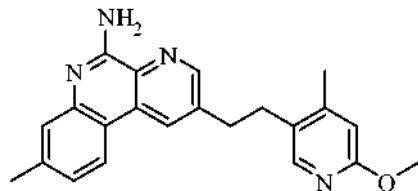
Se preparó 3-bromo-5-(2-(2,4-dimetilfenil)-2-hidroxietil)picolinonitrilo a partir de 3-bromo-5-metilpicolinonitrilo (Ejemplo 52 / Etapa 1) y 2,4-dimetilbenzaldehído siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 50 / Etapa 3.

Etapa 2: 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(2,4-dimetilfenil)etanol

Se preparó 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(2,4-dimetilfenil)etanol a partir de 3-bromo-5-(2-(2,4-dimetilfenil)-2-hidroxietil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 50 / Etapa 4. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,67 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,31 (dd, 1H), 3,28 - 3,25 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). LRMS [M+H] = 358,2

Ejemplo 56

2-(2-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

*Etapa 1: 2-metoxi-4-metil-5-((trietilsilil)etinil)piridina*

- 5 Se preparó 2-metoxi-4-metil-5-((trietilsilil)etinil)piridina a partir de 5-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 1.

Etapa 2: 5-etinil-2-metoxi-4-metilpiridina

Se preparó 5-etinil-2-metoxi-4-metilpiridina a partir de 2-metoxi-4-metil-5-((trietilsilil)etinil)piridina (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 2.

10 *Etapa 3: 3-cloro-5-((6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etinil)picolinonitrilo*

Se preparó 3-cloro-5-((6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etinil)picolinonitrilo a partir de 5-etinil-2-metoxi-4-metilpiridina (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 3.

Etapa 4: 2-((6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

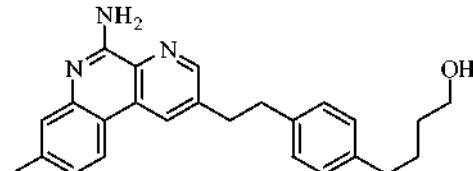
- 15 Se preparó 2-((6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 3-cloro-5-((6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etinil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 4.

Etapa 5: 2-(2-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

- 20 Se preparó 2-(2-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 2-((6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 5. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,65 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,39 (s a, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,17 - 3,11 (dd, 2H), 3,03 - 2,98 (dd, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). LRMS [M+H] = 359,2

Ejemplo 57

4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)butan-1-ol



25

Etapa 1: 4-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)but-3-in-1-ol

Se preparó 4-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)but-3-in-1-ol a partir de ((4-bromofenil)etinil)trimetilsilano (comercialmente disponible) y but-3-in-1-ol (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 1.

30 *Etapa 2: 4-(4-etinilfenil)but-3-in-1-ol*

Se preparó 4-(4-etinilfenil)but-3-in-1-ol a partir de 4-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)but-3-in-1-ol siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 2.

Etapa 3: 5-((4-(4-hidroxibut-1-il)fenil)etinil)-3-metilpicolinonitrilo

- 35 Se preparó 5-((4-(4-hidroxibut-1-il)fenil)etinil)-3-metilpicolinonitrilo a partir de 4-(4-etinilfenil)but-3-in-1-ol (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 3.

Etapa 4: 4-(4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)fenil)but-2-in-1-ol

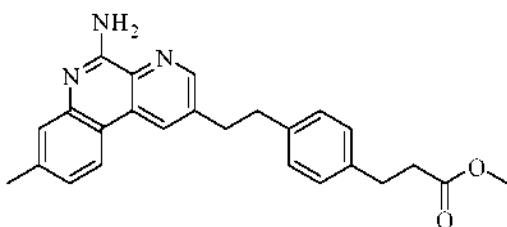
Se preparó 4-(4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)fenil)but-2-in-1-ol a partir de 5-((4-(4-hidroxibut-1-il)fenil)etinil)-3-metilpicolinonitrilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 4.

5 Etapa 5: 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)butan-1-ol

Se preparó 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)butan-1-ol a partir de 4-(4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)fenil)but-2-in-1-ol (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 5. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,58 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,10 (dd, 4H), 6,20 (s a, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,20 - 3,15 (dd, 2H), 3,06 - 3,01 (dd, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,75 - 1,57 (m, 4H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 386,2$

Ejemplo 58

3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoato de metilo

Etapa 1: 3-(4-yodofenil)propanoato de metilo

15 A una solución agitada de ácido 3-(4-yodofenil)propanoico (comercialmente disponible) en tolueno y metanol (9:1, 0,2 M) 0 °C se le añadió (diazometil)trimetilsilano (solución 1 N en Et_2O , 2 equiv.). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc en hexanos al 20 - 50 %) para proporcionar 3-(4-yodofenil)propanoato de metilo.

20 Etapa 2: 3-(4-etinilfenil)propanoato de metilo

Se preparó 3-(4-etinilfenil)propanoato de metilo a partir de 3-(4-yodofenil)propanoato de metilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapas 1 y 2.

Etapa 3: 3-(4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)fenil)propanoato de metilo

25 Se preparó 3-(4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)fenil)propanoato de metilo a partir de 3-(4-etinilfenil)propanoato de metilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 3.

Etapa 4: 3-(4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)fenil)propanoato de metilo

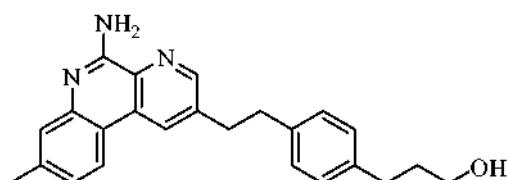
Se preparó 3-(4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)fenil)propanoato de metilo a partir de 3-(4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)fenil)propanoato de metilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 4.

30 Etapa 5: 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoato de metilo

Se preparó 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoato de metilo a partir de 3-(4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)fenil)propanoato de metilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 5. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 8,83 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,21-7,12 (m, 5H), 7,05 (s a, 2H), 7,05 (dd, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,19 - 3,13 (dd, 2H), 3,06 - 3,00 (dd, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,45 (s, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 400,2$

Ejemplo 59

3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propan-1-ol

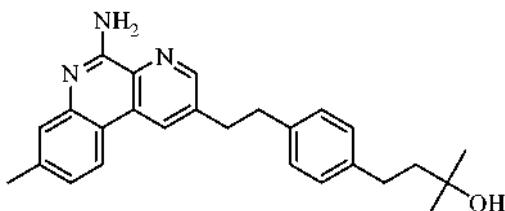


Se preparó 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propan-1-ol a partir de 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoato de metilo (del Ejemplo 58) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 39/ Etapa 3. RMN ^1H **de la sal de TFA:** (DMSO-d₆): δ 9,56 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,13 (dd, 2H), 7,05 (dd, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,18 - 3,12 (dd, 2H), 3,02 - 2,95 (dd, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,65 - 1,57 (m, 2H). LRMS [M+H] = 372,2

5

Ejemplo 60

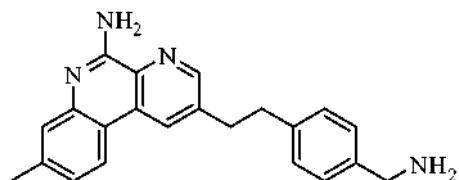
4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)-2-metilbutan-2-ol



A una solución de 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoato de metilo (del Ejemplo 58) en THF (0,2 M) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (1,0 M, 2 equiv.). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc en hexanos al 50 - 100 %) para proporcionar 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)-2-metilbutan-2-ol. RMN ^1H (CDCl₃): δ 8,64 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,18 - 7,07 (m, 4H), 6,67 (s a, 2H), 3,24 - 3,16 (dd, 2H), 3,08 - 3,01 (dd, 2H), 2,73 - 2,66 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,82 - 1,75 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (s, 3H). LRMS [M+H] = 400,2

Ejemplo 61

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



20 Etapa 1: 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzonitrilo

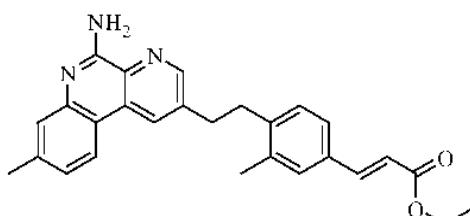
Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzonitrilo a partir de 4-etinilbenzonitrilo (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapas 3 a 5.

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

A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzonitrilo (de la etapa anterior) en etanol e hidróxido de amonio (4:1, 0,2 M) agitada a temperatura ambiente se le añadió níquel Raney (10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno hasta que se completó la conversión como se mostró mediante TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla corta de celite. La almohadilla de celite se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc en hexanos al 50 - 100 %) para proporcionar el producto 2-(4-(aminometil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. RMN ^1H **de la sal TFA:** (metanol-d₄): δ 8,81 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,36 (dd, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,20 - 3,14 (dd, 2H), 2,55 (s, 3H). LRMS [M+H] = 343,2

Ejemplo 62

3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrilato de (E)-etilo



35

Etapa 1: (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)metanol

Se preparó (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)metanol a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 112) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 39 / Etapa 3.

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

A una solución de (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)metanol (de la etapa anterior) en DMSO se le añadió ácido 2-yodoxibenzoico (IBX, 2,5 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de diluirse con agua. La extracción con EtOAc seguida de concentración dio un residuo en bruto que se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc en hexanos al 50 - 100 %) para proporcionar 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzaldehído.

10

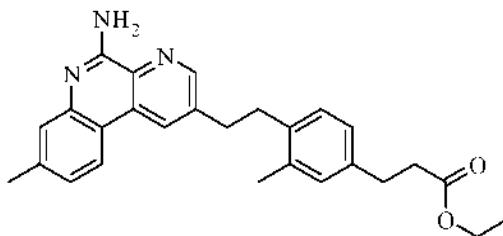
Etapa 3: 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrilato de (E)-etilo

A una suspensión de NaH (3 equiv.) en THF (0,2 M) agitada a 0 °C se le añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (comercialmente disponible) (3 equiv.). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzaldehído (de la etapa anterior) en THF (0,2 M). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con solución de NH4Cl sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc en hexanos al 50 - 100 %) para proporcionar 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrilato de (E)-etilo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃): δ 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,19 (c, 2H), 3,10 - 2,95 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,26 (t, 3H). LRMS [M+H] = 426,2

20

Ejemplo 63

3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propanoato de etilo



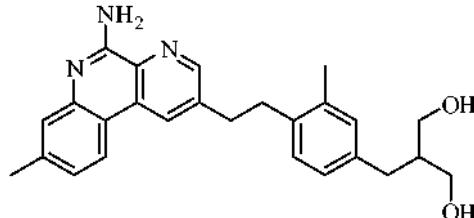
25

Se preparó 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propanoato de etilo a partir de 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (del Ejemplo 62) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 5. RMN ¹H: (CDCl₃): δ 8,55 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,98 -6,88 (m, 3H), 6,02 (s, 2H), 4,06 (c, 2H), 3,04 (dd, 2H), 2,93 (dd, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,17 (t, 3H). LRMS [M+H] = 428,2

30

Ejemplo 64

2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbencil)propano-1,3-diol

Etapa 1: 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbencil)malonato de dietilo

A una solución agitada de (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)metanol (del Ejemplo 62 / Etapa 1) (0,2 M) y malonato de dietilo (2 equiv.) en tolueno seco se le añadieron tributilfosfina (2 equiv.) y N¹,N¹,N²,N²-tetrametildiazeno-1,2-dicarboxamida (2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante una noche. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc en hexanos al 50 - 100 %) para proporcionar 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbencil)malonato de dietilo en forma de un sólido de color blanco.

35

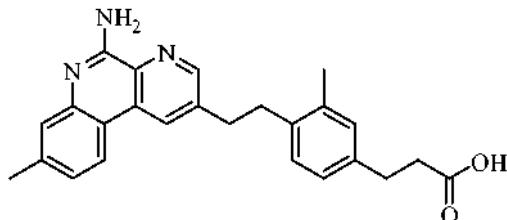
Etapa 2: 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbencil)propano-1,3-diol

Se preparó 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbencil)propano-1,3-diol a partir de 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbencil)malonato de dietilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 39 / Etapa 3. RMN ¹H: (metanol-d₄): δ 8,51 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,05 (d, 1H),

5 7,45 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,91 -6,87 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 3,42 (d, 4H), 3,08 - 3,02 (m, 2H), 2,96 - 2,91 (m, 2H), 2,47 (d, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). LRMS [M+H] = 416,2

Ejemplo 65

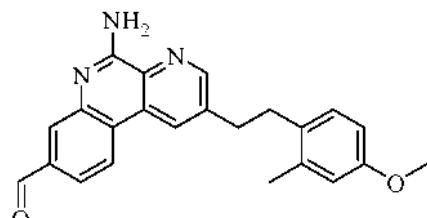
Ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propanoico



10 Una solución de 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propanoato de etilo (del Ejemplo 63) en NaOH 1 N, THF y metanol (1:5:2, 0,1 N) se calentó a 60 °C durante 3 horas. Despues de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N a pH 7 y se concentró para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía (gel de sílice, metanol en diclorometano al 0 - 20 %) para proporcionar 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrilato de (E)-etilo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H: (metanol-d₄): δ 8,73 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,00 -6,97 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 3,19 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). LRMS [M+H] = 400,2

Ejemplo 66

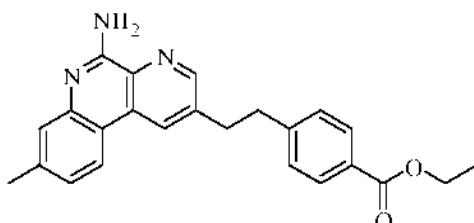
5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehido



20 Se preparó 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehido a partir de (5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol (del Ejemplo 105) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 62 / Etapa 2. RMN ¹H: (CDCl₃): δ 10,19 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,30 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,16 (dd, 2H), 3,02 (dd, 2H), 2,29 (s, 3H). LRMS [M+H] = 372,2

Ejemplo 67

4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoato de etilo

Etapa 1: 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)benzoato de etilo

30 Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (comercialmente disponible) (1,0 equiv.), 4-etinilbenzoato de etilo (comercialmente disponible) (1,0 equiv.), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mol %), yoduro de cobre (I) (20 mol %) y trietilamina (5,0 equiv.) en DMF (0,3 M) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo e hidróxido de amonio acuoso al 10 %. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-20 % para dar 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)benzoato de etilo en forma de un sólido de color blanco.

5 Etapa 2: 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)benzoato de etilo

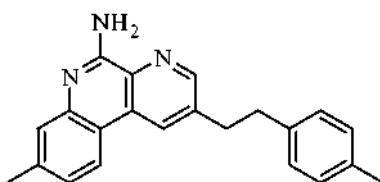
Una solución de 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)benzoato de etilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.), 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (del Ejemplo 4 / Etapa 2) (2,6 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (10 mol %) y carbonato potásico (5,3 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,2 M) se agitó a 100°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH en DCM al 2 %. Se separaron las dos capas. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en tolueno al 0-40 % para dar 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)benzoato de etilo.

10 Etapa 3: 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoato de etilo

15 Una solución de 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)benzoato de etilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) en THF/acetato de etilo (1:1, 0,05 M) se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso). El recipiente de reacción se vació, se lavó con hidrógeno y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH en DCM al 2 % y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando MeOH en DCM al 0-5 % para dar 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoato de etilo. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,80 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,40-7,42 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 6,55 (a, 2H), 4,28 (c, 2H), 3,2-3,3 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,31 (t, 3H). LRMS [M+H] = 386,2

20 **Ejemplo 68**

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



Etapa 1: 3-cloro-5-(p-tolyletinil)picolinonitrilo

Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (comercialmente disponible) (1,0 equiv.), 1-etinil-4-metilbenceno (comercialmente disponible) (1,0 equiv.), trans-diclororbis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mol %), yoduro de cobre (I) (20 mol %) y trietilamina (5,0 equiv.) en DMF (0,3 M) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo e hidróxido de amonio acuoso al 10 %. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por agitación en mezcla caliente de éter/hexano y se filtró para dar 3-cloro-5-(p-tolyletinil)picolinonitrilo.

35 Etapa 2: 8-metil-2-(p-tolyletinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Una solución de 3-cloro-5-(p-tolyletinil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.), 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (del Ejemplo 4 / Etapa 2) (1,2 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (10 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (4,0 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,2 M) se agitó a 100°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH en DCM al 2 %. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 2 % en DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en tolueno al 0-40 % para dar 8-metil-2-(p-tolyletinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

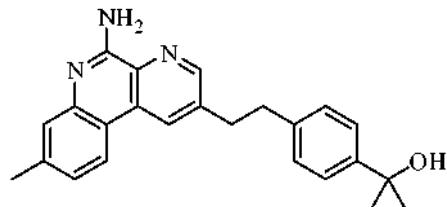
Etapa 3: 8-metil-2-(4-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

45 Una solución de 8-metil-2-(p-tolyletinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) en EtOH/acetato de etilo (1:1, 0,05 M) se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso). El recipiente de reacción se vació, se lavó con hidrógeno y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH en DCM al 2 % y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando MeOH en DCM al 0-5 % para dar 8-metil-2-(4-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. RMN ¹H (acetona-d₆): δ

8,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,13-7,15 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,6 (a, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). LRMS [M+H] = 328,1

Ejemplo 69

2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propan-2-ol

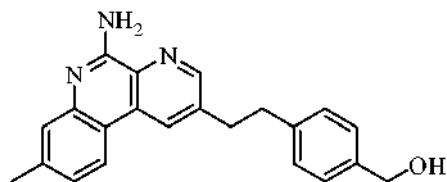


5

A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoato de etilo (del Ejemplo 67) (1,0 equiv.) en DCM a 0 °C se le añadió yoduro de metilmagnesio 3,0 M (10 equiv.) en éter y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se enfrió a 0°C y se interrumpió con solución acuosa de HCl 1 N y éter. Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por RP-HPLC usando un gradiente de MeCN en agua al 10-50 % seguido de extracción en DCM para dar 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propan-2-ol. RMN 1H (acetona- d_6): δ 8,73 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 7,40-7,44 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,5 (a, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,21 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,47 (s, 6H). LRMS [M+H] = 372,2

Ejemplo 70

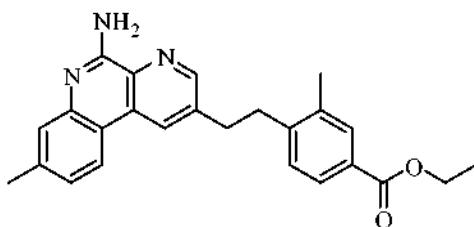
(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)metanol



A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoato de etilo (Ejemplo 67) (1,0 equiv.) en THF (0,1 M) a 0°C se le añadió trietilborohidruro de litio en THF 1,0 M (10 equiv.) y se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió lentamente solución acuosa de HCl 1 N para interrumpir la reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EA). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por RP-HPLC usando un gradiente de MeCN en agua al 10-50% seguido de extracción en DCM para dar (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)metanol. RMN 1H (acetona- d_6): δ 8,77 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,21-7,28 (m, 4H), 7,13 (d, 1H), 6,5 (a, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,1 (t, 1H), 3,10-3,23 (m, 4H), 2,44 (s, 3H). LRMS [M+H] = 344,2

Ejemplo 71

30 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato de etilo



Etapa 1: 4-bromo-3-metilbenzoato de etilo

A una solución de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (comercialmente disponible) (1,0 equiv.) en EtOH (0.3 M) se le añadió cloruro de tionilo (1,5 equiv.) y se calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se diluyó en éter y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío para dar etil 4-bromo-3-metilbenzoato.

Etapa 2: 3-metil-4-((trietilsilil)etinil)benzoato de etilo

Una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de etilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.), trietil(etinil)silano (1,1 equiv.), trans-diclororbis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mol %), yoduro de cobre (I) (20 mol %) y trietilamina (5,0 equiv.) en DMF (0,3 M) se agitó a 60°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo e hidróxido de amonio acuoso al 10 %. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-5 % para dar 3-metil-4-((trietilsilil)etinil)benzoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 3: 4-etinil-3-metilbenzoato de etilo

A una solución de 3-metil-4-((trietilsilil)etinil)benzoato de etilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) en THF (0,3 M) a 0 °C se le añadió gota a gota TBAF en THF 1,0 M (1,2 equiv.). Después de agitar durante 10 minutos a 0 °C, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-5 % para dar 4-etinil-3-metilbenzoato de etilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 4: 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)-3-metilbenzoato de etilo

Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 equiv.), 4-etinil-3-metilbenzoato de etilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.), trans-diclororbis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mol %), yoduro de cobre (I) (20 mol %) y trietilamina (5,0 equiv.) en DMF (0,3 M) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo e hidróxido de amonio acuoso al 10 %. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-10 % para dar 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)-3-metilbenzoato de etilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 5: 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)-3-metilbenzoato de etilo

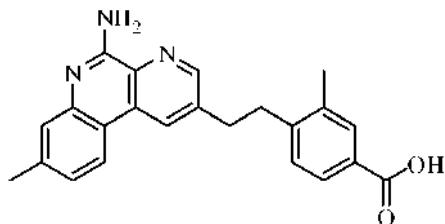
Una solución de 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)-3-metilbenzoato de etilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.), 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (del Ejemplo 4 / Etapa 2) (1,1 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (8 mol %) y carbonato potásico (3,0 equiv.) en tolueno/etanol (9:1,0,2 M) se agitó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH en DCM al 2 %. Se separaron las dos capas. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en tolueno al 0-40 % para dar 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)-3-metilbenzoato de etilo.

Etapa 6: 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato de etilo

Una solución de 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)-3-metilbenzoato de etilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) en THF/acetato de etilo (1:1, 0,05 M) se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadió paladio sobre carbono al 10 % (10 % en peso). El recipiente de reacción se vació, se lavó con hidrógeno y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH en DCM al 2 % y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EA en hexano al 30-100 % para dar 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato de etilo. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,79 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,5 (a, 2H), 4,29 (c, 2H), 3,19-3,22 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,31 (t, 3H). LRMS [M+H] = 400,2

Ejemplo 72

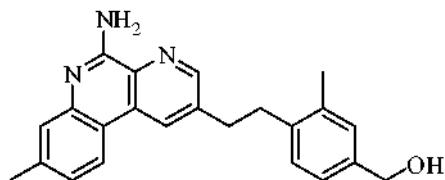
Ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoico



5 A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato de etilo (del Ejemplo 71) (1,0 equiv.) en EtOH se le añadió hidróxido sódico acuoso 1 N (1,5 equiv.) y se calentó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo HCl acuoso 1 N (1,5 equiv.) y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por RP-HPLC usando un gradiente de MeCN en agua al 10-50 % seguido de concentración al vacío para dar la sal de TFA. RMN ¹H (DMSO-d₆) **de la sal de TFA**: δ 7,94-7,96 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,62-6,66 (m, 2H), 6,39 (d, 1H), 2,36-2,5 (m, 4H), 1,73 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). LRMS [M+H] = 372,2

Ejemplo 73

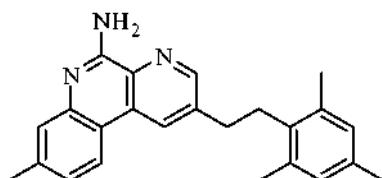
(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)metanol



15 A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato de etilo (del Ejemplo 71) (1,0 equiv.) en THF (0,1 M) a -78 °C se le añadió DIBAL-H en tolueno 1,0 M (10 equiv.) y se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió lentamente solución acuosa de sal Rochelle 1,5 M para interrumpir la reacción seguido de adición de EA y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo dos veces con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por RP-HPLC usando un gradiente de MeCN en agua al 10-50 % seguido de extracción en DCM para dar (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)metanol. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,77 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 4H), 6,5 (a, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,05 (a, 1H), 3,08-3,18 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). LRMS [M+H] = 358,2

Ejemplo 74

8-metil-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

**25 Etapa 1: 3-cloro-5-(mesitiletinil)picolinonitrilo**

Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 equiv.), 2-etinil-1,3,5-trimetilbenceno (comercialmente disponible) (1,0 equiv.), trans-diclororbis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mol %), yoduro de cobre (I) (20 mol %) y trietilamina (5,0 equiv.) en DMF (0,3 M) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo e hidróxido de amonio acuoso al 10 %. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-10 % para dar **3-cloro-5-(mesitiletinil)picolinonitrilo** en forma de un sólido de color blanco.

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

35 Una solución de 3-cloro-5-(mesitiletinil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.), 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (del Ejemplo 4 / Etapa 2) (1,1 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (8 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (3,0 equiv.) en tolueno/etanol

(4:1, 0,2 M) se agitó a 100 °C durante una noche. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reaccion se diluyó con MeOH en DCM al 2 %. Se separaron las dos capas. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en tolueno al 0-40 % para dar 2-(mesitiletinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

5

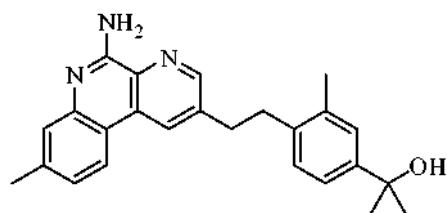
Etapa 3: 8-metil-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Una solución de 2-(mesitiletinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) en EtOH (0,05 M) se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso). El recipiente de reacción se vació, se lavó con hidrógeno y se agitó durante una noche a t. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH en DCM al 2 % y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-50 % para dar 8-metil-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,73-8,74 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,55 (a, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,22 (s, 3H). LRMS [M+H] = 356,2

10

Ejemplo 75

2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol



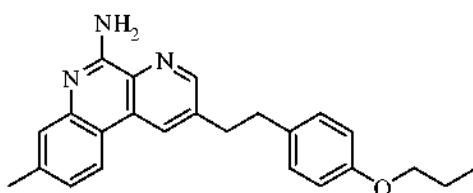
20

A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato de etilo (del Ejemplo 71) (1,0 equiv.) en DCM a 0 °C se le añadió yoduro de metilmagnesio 3,0 M (10 equiv.) en éter y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con agua. Despues de agitar durante 15 min, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se añadió EA. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo tres veces con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando MeOH en DCM al 0-5 % para dar a 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,72-8,75 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,12-7,14 (m, 2H), 6,6 (a, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,07-3,18 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). LRMS [M+H] = 386,2

25

Ejemplo 76

8-metil-2-(4-propoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



30

Etapa 1: 3-cloro-5-((4-propoxifenil)etinil)picolinonitrilo

35

Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 equiv.), 1-etinil-4-propoxibenceno (comercialmente disponible) (1,0 equiv.), trans-diclororbis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mol %), yoduro de cobre (I) (20 mol %) y trietilamina (5,0 equiv.) en DMF (0,3 M) se agitó a 50 °C durante 3 horas. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo e hidróxido de amonio acuoso al 10 %. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-10 % para dar 3-cloro-5-((4-propoxifenil)etinil)picolinonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

40

Etapa 2: 3-cloro-5-(4-propoxifenetil)picolinonitrilo

Se lavó una solución de 3-cloro-5-((4-propoxifenil)etinil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) en EtOH (0,05 M) abundantemente con nitrógeno y se añadió óxido de platino (VI) (0,5 equiv.). El recipiente de reacción se vació, se lavó con hidrógeno y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de

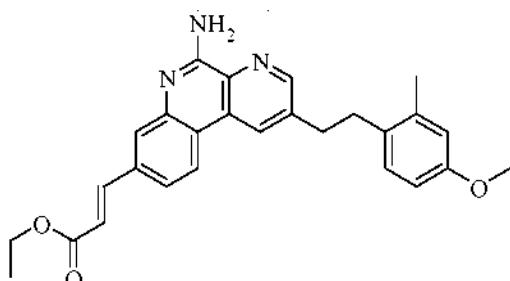
celite, se lavó con MeOH en DCM al 2 % y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-15% acetato de etilo en hexano para dar 3-cloro-5-(4-propoxifenetyl)picolinonitrilo.

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

- 5 Una solución de 3-cloro-5-(4-propoxifenetyl)picolinonitrilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.), 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (del Ejemplo 4 / Etapa 2) (1,1 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (8 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (3,0 equiv.) en tolueno (0,2 M) se agitó a 100 °C durante una noche. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH en DCM al 2 %. Se separaron las dos capas. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, 10 se secaron sobre MgSO₄ anhídrico, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en tolueno al 0-40 % para dar 8-metil-2-(4-propoxifenetyl)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,15-7,17 (m, 3H), 6,81 (d, 2H), 6,5 (a, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 0,99 (t, 3H). LRMS [M+H] = 372,2

15 **Ejemplo 77**

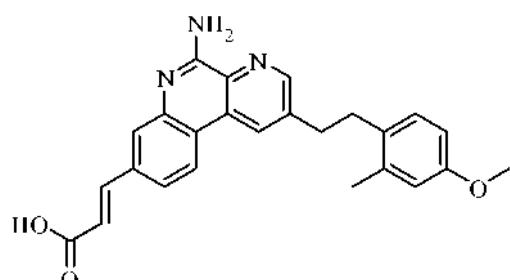
3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetyl)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrilato de (E)-etilo



- 20 Se preparó 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetyl)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrilato de (E)-etilo a partir de 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetyl)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehído (del Ejemplo 66) y 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 62 / Etapa 3. LRMS [M+H] = 442,2

Ejemplo 78

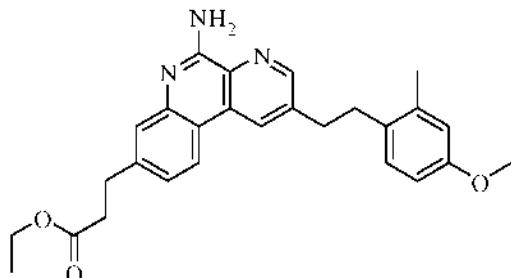
Ácido (E)-3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetyl)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrílico



- 25 Se preparó ácido (E)-3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetyl)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrílico a partir de 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetyl)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrilato de (E)-etilo (del Ejemplo 77) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 65. RMN ¹H de la sal de TFA (DMSO-d₆): δ 12,66 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,77 - 6,71 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,30 (s, 3H). LRMS [M+H] = 414,2

Ejemplo 79

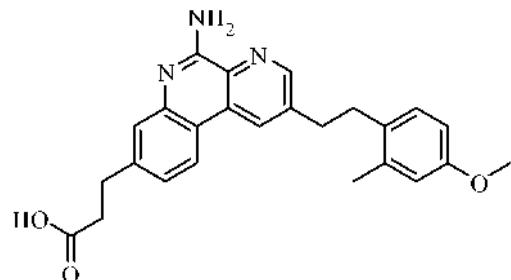
3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo



- 5 Se preparó 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo a partir de 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrilato de (E)-etilo (del Ejemplo 77) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 5. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,63 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,15 (s a, 2H), 4,17 (c, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,12 (dd, 4H), 2,99 (dd, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,27 (t, 2H), 0,99 (t, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 444,2$

Ejemplo 80

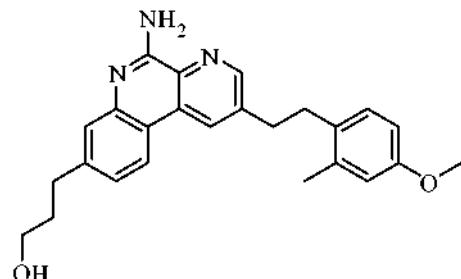
10 Ácido 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico



- 15 Se preparó ácido 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico a partir de 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (del Ejemplo 79) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 65. RMN ^1H ($\text{DMSO}-\text{d}_6$): δ 12,18 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,09 (dd, 2H), 2,96 (dd, 4H), 2,63 (t, 2H), 2,27 (s, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 416,2$

Ejemplo 81

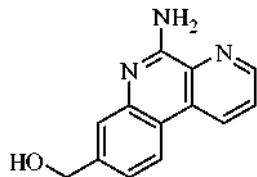
3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propan-1-ol



- 20 Se preparó 3-(5-Amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propan-1-ol a partir de 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (del Ejemplo 79) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 39 / Etapa 3. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,54 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 5,98 (s a, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 3,03 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 2H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 402,2$

Ejemplo 82

(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol

**Etapa 1: Ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metoxicarbonil)fenilborónico**

- 5 Una solución de clorhidrato de ácido 2-amino-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (comercialmente disponible) (1,0 equiv.), trietilamina (3,0 equiv.), dicarbonato de di-terc-butilo (1,1 equiv.) y DMAP (0,1 equiv.) en CH₃CN (0,3 M) se agitó a 40 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando MeOH/DCM al 0-30 % para dar ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metoxicarbonil)fenilborónico en forma de un sólido de color pardo.
- 10

Etapa 2: 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo

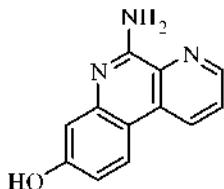
- Una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) y 3-bromopicolinonitrilo (1,0 equiv.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M) se agitó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró para recoger el precipitado. El precipitado se aclaró con EtOAc para dar 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color pardo claro.
- 15

Etapa 3: (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol

- A una solución de 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) en EtOH (0,03 M) se le añadió NaBH₄ (10 equiv.) a 25 °C. La solución se calentó a 80 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre NaHCO₃ saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando MeOH/DCM al 0-10 % para dar (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (metanol-d₄): δ 8,82 (dd, 1H), 8,77 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 4,66 (s, 2H). LRMS [M+H]⁺ = 226,1.
- 20
- 25

Ejemplo 83

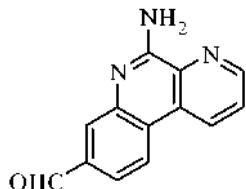
5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-ol



- 30 A una solución de 8-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amino (del Ejemplo 9) (1,0 equiv.) en DCM (0,04 M) se le añadió BBr₃ (2,5 equiv.) gota a gota en atmósfera de N₂ a -20 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando MeOH/DCM al 0-20 % para dar 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-ol en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,90 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,11 (s a, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 5,86 (s a, 1H). LRMS [M+H]⁺ = 212,1.
- 35

Ejemplo 84

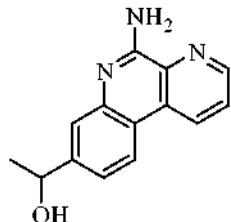
5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehido



- 5 Se agitó una solución de (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol (del Ejemplo 82) (1,0 equiv.) y MnO₂ activado (20 equiv.) en DCM (0,1 M) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. El MnO₂ se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando MeOH/DCM al 0-10 % para dar 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehido en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (acetona-d₆): δ 10,19 (s, 1H), 9,14 (dd, 1H), 9,01 (dd, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,93(dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 6,96 (s a, 2H).
10 LRMS [M+H] = 224,1

Ejemplo 85

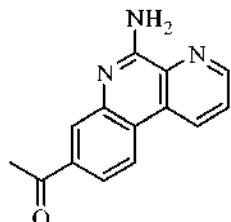
1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanol



- 15 A una solución de 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehido (del Ejemplo 85) (1,0 equiv.) en THF (0,02 M) se le añadió MeLi (2,5 equiv.) a -78 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando MeOH/DCM al 0-5 % para dar 1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanol en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (metanol-d₄): δ 8,94 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 4,97 (c, 1H), 1,53 (d, 3H). LRMS [M+H] = 240,1.

Ejemplo 86

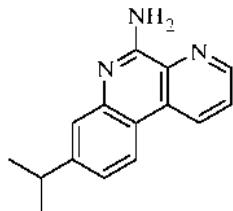
1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanona



- 25 Se agitó a temperatura ambiente una solución de 1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanol (del Ejemplo 85) (1,0 equiv.) y MnO₂ activado (20 equiv.) en DCM (0,1 M) durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. El MnO₂ se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando MeOH/DCM al 0-5 % para dar 1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanona en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (acetona-d₆): δ 9,11(dd, 1H), 8,99 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 6,90 (s a, 2H), 2,70 (s, 3H). LRMS [M+H] = 238,1.

Ejemplo 87

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

*Etapa 1: 2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propan-2-ol*

- 5 A una solución de 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo (del Ejemplo 82 / Etapa 2) (1,0 equiv.) en THF (0,02 M) se le añadió MeLi (10 equiv.) a -78°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando MeOH/DCM al 0-10 % para dar 2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propan-2-ol en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: 8-(prop-1-en-2-il)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

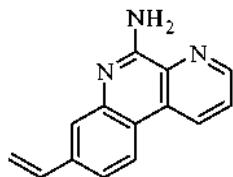
- 15 Se agitó a 90 °C una solución de 2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propan-2-ol (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) y p-T sOH (2 equiv.) en tolueno (0,01 M) durante 6 horas. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando MeOH/DCM al 0-5 % para dar 8-(prop-1-en-2-il)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo.

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

- 20 Se agitó en atmósfera de H₂ una mezcla de 8-(prop-1-en-2-il)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) y Pd/C (húmedo, 10 % en peso) en EtOH durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. El Pd/C se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/hexanos al 0-60 % para dar 8-isopropilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,98(dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,27(dd, 1H), 6,66 (s a, 2H), 3,10-3,00 (m, 1H), 1,33 (d, 6H). LRMS [M+H] = 238,1.

Ejemplo 88

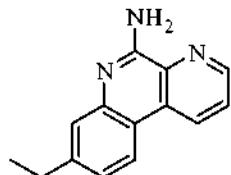
8-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 30 A una solución de yoduro de metil trifenil fosfonio (6,0 equiv.) se le añadió nBuLi (7,0 equiv.) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 30 minutos (de color naranja oscuro). La reacción se enfrió de nuevo hasta -78 °C y se introdujo gota a gota 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehído (del Ejemplo 84) (1,0 equiv.) en THF a la reacción. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/Hexanos al 0-50 % para dar 8-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (acetona-d₆): RMN ¹H (acetona-d₆): δ 9,00 (dd, 1H), 8,90 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,52(dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,77 (s a, 2H), 5,97 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H). LRMS [M+H] = 222,1.

Ejemplo 89

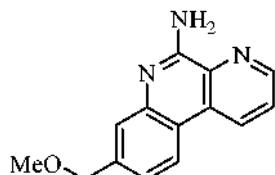
8-etilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 5 Se agitó en atmósfera de H_2 una mezcla de 8-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (1,0 equiv.) (del Ejemplo 88) y Pd/C (húmedo, 10 % en peso) en EtOH durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. El Pd/C se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/Hexanos al 0-60 % para dar 8-etilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de una espuma de color blanco: RMN ^1H (acetona-d₆): δ 8,98(dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,22(dd, 1H), 6,63 (s a, 2H), 2,78 (c, 2H), 1,30 (t, 3H). LRMS [M+H] = 224,1.
- 10

Ejemplo 90

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

*Etapa 1: 2-cloro-5-(metoximetil)fenilcarbamato de *terc*-butilo*

- 15 A una solución de 2-cloro-5-(metoximetil)anilina (comercialmente disponible) (1,0 equiv.) en THF (0,2 M) a 0 °C en atmósfera de N_2 se le añadió gota a gota NaHMDS 1 M (2,5 equiv.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo en THF. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se inactivó con solución acuosa de HCl 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/Hexanos al 0-30 % para dar 2-cloro-5-(metoximetil)fenilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro.
- 20

*Etapa 2: 5-(metoximetil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo*

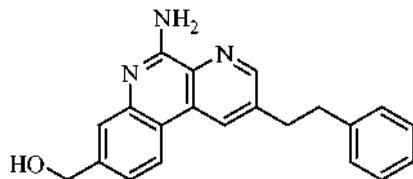
- 25 2-cloro-5-(metoximetil)fenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,0 equiv.), Pd_2dba_3 (2,5 %), XPhos (10 %) y KOAc (3 equiv.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N_2 . La reacción se calentó a 110°C y se agitó durante una noche. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/Hexanos al 0-20 % para dar 5-(metoximetil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo en forma de una espuma de color blanco.
- 30

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

- 35 Se mezcló una solución de 5-(metoximetil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 equiv.) en tolueno (0,44 M) con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato potásico 2 N (2,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH en DCM y agua al 2 %. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo dos veces con MeOH en DCM al 2 %. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/Hexanos al 0-100 % para dar 8-(metoximetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (metanol-d₄): δ 8,97(dd, 1H), 8,91 (dd, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,37(dd, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,45 (s, 3H). LRMS [M+H] = 240,1.
- 40

Ejemplo 91

(5-amino-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol

*Etapa 1: 5-amino-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo*

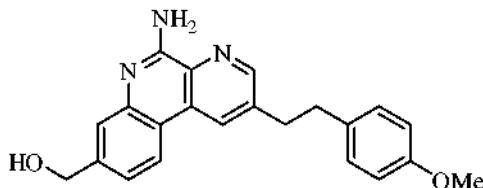
- 5 Se agitó a 100 °C una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metoxicarbonil) fenilborónico (del Ejemplo 82 / Etapa 1) (1,0 equiv.) y 2-cloro-6-fenetilnicotinonitrilo (preparado de (E)-3-cloro-5-estirilpicolinonitrilo (del Ejemplo 30 / Etapa 1) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 / Etapa 3) (1,0 equiv.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M) durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua.
- 10 Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/hexanos al 0-60 % para dar 5-amino-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: (5-amino-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metano

- 15 A una solución de 5-amino-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) en THF (0,03 M) se le añadió super-H (10 equiv.) a 0 °C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua hasta que cesó el burbujeo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando MeOH/DCM al 0-10 % para dar (5-amino-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (metanol-d₄): δ 8,63 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,27-7,15 (m, 5H), 4,75 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,06 (t, 2H). LRMS [M+H]⁺ = 330,1.

Ejemplo 92

(5-amino-2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol



- 25 Una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metoxicarbonil) fenilborónico (del Ejemplo 82 / Etapa 1) (1,0 equiv.) y 2-cloro-6-(4-metoxifenetil)nicotinonitrilo (preparado de la reacción de 3,5-dicloropicolinonitrilo con 1-etinil-4-metoxibenceno siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 41 / Etapa 3 y la reducción del producto siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 / Etapa 3) (1,0 equiv.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M) se agitó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhídrico, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/hexanos al 0-80 % para dar 5-amino-2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

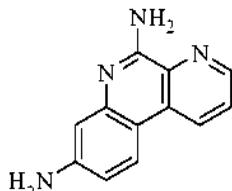
Etapa 2: (5-amino-2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metano

- 30 A una solución de 5-amino-2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) en THF (0,03 M) se le añadió super-H (10 equiv.) a 0 °C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con agua hasta que cesó el burbujeo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/Hexanos al 0-100 % para dar (5-amino-2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol en forma de un sólido de color blanquecino (31 %): RMN ^1H

(acetona-d₆): δ 8,79 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,62 (s a, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,40 (s a, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 3,06 (t, 2H). LRMS [M+H] = 360,2.

Ejemplo 93

benzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina



5

Etapa 1: 2-bromo-5-nitrofenilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de 2-bromo-5-nitroanilina (comercialmente disponible) (1,0 equiv.) en THF (0,2 M) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota NaHMDS 1 M (2,5 equiv.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo en THF. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se inactivó con solución acuosa de HCl 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/hexanos al 0-30 % para dar 2-bromo-5-nitrofenilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: 5-nitro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo carbamato de *terc*-butilo

Se mezclaron 2-bromo-5-nitrofenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,8 equiv.), dicloro[1,1'-bis(difenilo fosfino)ferroceno]paladio (II) (5%), y acetato sódico (4,5 equiv.) en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/hexanos al 0-30 % para dar 5-nitro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo carbamato de *terc*-butilo en forma de una espuma de color blanco.

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

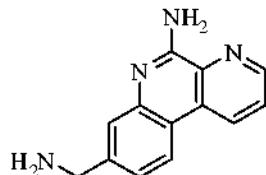
Se mezcló una solución de 5-nitro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) y 3-bromopicolinonitrilo (1,0 equiv.) en tolueno (0,44 M) con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato potásico 2 N (2,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró para recoger el precipitado. El precipitado se aclaró con EtOAc para dar 8-nitrobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4: benzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina

Se agitó una mezcla de 8-nitrobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) y Pd/C (húmedo, 10 % en peso) en EtOH en atmósfera de H₂ durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. El sólido insoluble se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se lavó con acetona para dar benzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (metanol-d₄): δ 8,73 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H). LRMS [M+H] = 211,1.

Ejemplo 94

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



Etapa 1: ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-cianofenilborónico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 82 / Etapa 1, pero usando

clorhidrato de ácido 2-amino-4-cianofenilborónico (comercialmente disponible) como material de partida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando MeOH/DCM al 0-30 % para dar ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-cianofenilborónico en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 2: 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carbonitrilo

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 93/ Etapa 3, pero usando ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-cianofenilborónico (de la etapa anterior) como material de partida. El material en bruto se aclaró con EtOAc/hexanos 1:1 para dar 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 4: benzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina

- 10 Se agitó una mezcla de 8-nitrobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) y níquel Raney (húmedo, 10 % en peso) en EtOH/amoniaco (2:1) en atmósfera de H₂ durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. El sólido insoluble se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se lavó con MeOH/DCM al 10 % y EtOAc/Hexanos al 70 % para dar benzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (metanol-d₄): δ 8,97 (dd, 1H), 8,90 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 3,96 (s, 2). LRMS [M+H] = 229,1.
- 15

Ejemplo 95

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



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

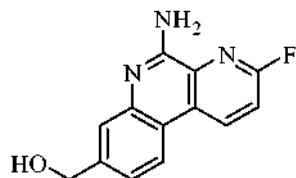
- 20 Una solución de 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan - 2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (del Ejemplo 4 / Etapa 2) (1,0 equiv.) y 3-bromo-6-cloropicolinonitrilo (del Ejemplo 18 / Etapa 2) (1,0 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M) se agitó a 100 °C durante una noche. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc.
- 25 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/hexanos al 0-40 % para dar 3-cloro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido.

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

- 30 Se calentó una mezcla de 3-cloro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) fluoruro potásico (4,0 equiv.) y 18-corona-6 (0,4 equiv.) en NMP (0,1 M) en un reactor de microondas a 210 °C durante 2 horas. Despues de enfriar a temperatura ambiente, el residuo de la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/hexanos al 0-30 % para dar 3-fluoro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 9,20 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,51 (s a, 2H), 2,47 (s, 3H). LRMS [M+H] = 228,1.
- 35

Ejemplo 96

(5-amino-3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol



Etapa 1: 5-((terc-butildimethylsiloxy)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo

- 40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 90 / Etapa 1 y 2, pero usando 5-((terc-butildimethylsiloxy)metil)-2-cloroanilina (comercialmente disponible) como material de partida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando

EtOAc/hexanos al 0-20 % para dar 5-((terc-butildimetilsiloxi)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo en forma de una espuma de color blanco.

Etapa 2: 8-((terc-butildimetilsiloxi)metil)-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95 / Etapa 1, pero usando 5-((terc-butildimetilsiloxi)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa anterior) como material de partida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/hexanos al 0-15 % para dar 8-((terc-butildimetilsiloxi)metil)-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 3: (5-amino-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol

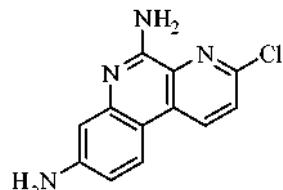
10 Se agitó una solución de 8-((terc-butildimetilsiloxi)metil)-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) y TBAF (1,1 equiv.) en THF a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ saturado. Se separaron las dos fases y la capa acuosa se extrajo dos veces con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando MeOH/DCM al 0-5 % para dar (5-amino-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 4: (5-amino-3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95 / Etapa 2, pero usando (5-amino-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol (de la etapa anterior) como material de partida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/hexanos al 0-40 % para dar (5-amino-3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (metanol-d₄): δ 9,15 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 4,77 (s, 2H). LRMS [M+H] = 244,1.

Ejemplo 97

3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina



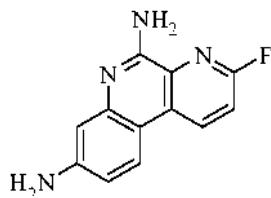
25
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95 / Etapa 1, pero usando 5-nitro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (comercialmente disponible) como material de partida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/hexanos al 0-40 % para dar 3-cloro-8-nitrobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido.

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

30 Se agitó una mezcla de 8-nitrobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) y níquel Raney (húmedo, 10 % en peso) en EtOH en atmósfera de H₂ durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. El sólido insoluble se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/hexanos al 0-100 % para dar 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (metanol-d₄): δ 8,75 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 6,84-6,81 (m, 2H). LRMS [M+H] = 245,1.

Ejemplo 98

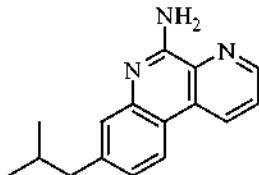
3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95/Etapa 2, pero usando 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina (del Ejemplo 97) como material de partida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando MeOH/DCM al 0-7 % para dar 3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (metanol-d₄): δ 8,93 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,86-6,83 (m, 2H). LRMS [M+H] = 229,1.

Ejemplo 99

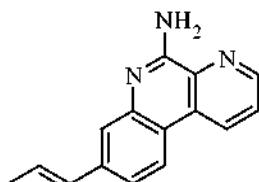
10 8-isobutilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



15 Se preparó 8-isobutilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehído (del Ejemplo 84) con bromuro de isopropil(trifenil)fosfonio siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 88 (reacción de Wittig) y el Ejemplo 89 (reducción). RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,98(dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,73 (s a, 2H), 2,63 (d, 2H), 2,04-1,94 (m, 1H), 0,94 (d, 6H). LRMS [M+H] = 252,1.

Ejemplo 100

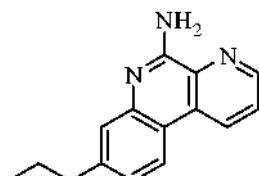
(E)-8-(prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



20 Se preparó (E)-8-(prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehído (del Ejemplo 84) con bromuro de etil(trifenil)fosfonio siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 88. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,98(dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,67 (s a, 2H), 6,60-6,42 (m, 2H), 1,92 (dd, 3H). LRMS [M+H] = 236,1.

Ejemplo 101

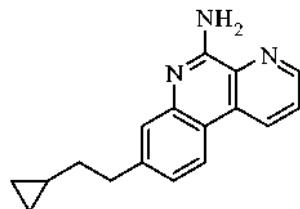
25 8-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



30 Se preparó 8-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de (E)-8-(prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (del Ejemplo 100) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 89. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,99 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,64 (s a, 2H), 2,74 (t, 2H), 1,74 (ct, 2H), 0,98 (t, 3H). LRMS [M+H] = 238,1.

Ejemplo 102

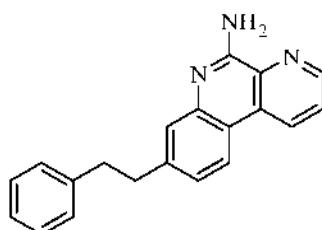
8-(2-ciclopropiletil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 5 Se preparó 8-(2-ciclopropiletil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehído (del Ejemplo 84) con bromuro de (ciclopropilmetil)trifenilfosfonio siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 88 (reacción de Wittig) y el Ejemplo 89 (reducción). RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,99(dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,64 (s a, 2H), 1,60 (c, 2H), 1,34-1,25 (m, 1H), 0,91-0,72 (m, 2H), 0,45-0,41 (m, 2H), 0,11-0,07 (m, 2H). LRMS [M+H] = 264,1.

Ejemplo 103

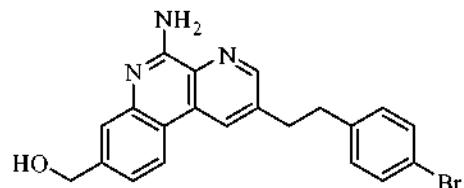
10 8-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 15 Se preparó 8-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehído (del Ejemplo 84) con bromuro de benciltrifenilfosfonio siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 88 (reacción de Wittig) y el Ejemplo 89 (reducción). RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,99 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,29-7,15 (dd, 6H), 6,70 (s a, 2H), 3,10-3,00 (m, 4H). LRMS [M+H] = 300,1.

Ejemplo 104

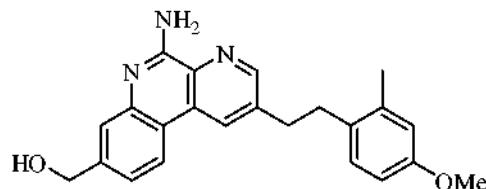
(5-amino-2-(4-bromofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol



- 20 Se preparó (5-amino-2-(4-bromofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol a partir de (5-amino-2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol (del Ejemplo 92) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 83. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,81 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 6,66 (s a, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,03 (t, 2H). LRMS [M+H] = 408,1.

Ejemplo 105

(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol

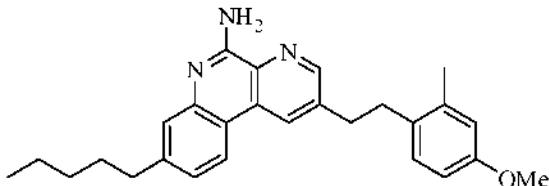


- 25 Se preparó (5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol a partir de 5-((terc-butildimetilsiloxi)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 96 / Etapa 1) y 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metilfenil)etinil)picolinonitrilo (del Ejemplo 46 / Etapa 1) siguiendo los procedimientos

descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 4 y desprotección del grupo TBS siguiendo el procedimiento descrito del Ejemplo 96 / Etapa 3. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,57 (s a, 2H), 4,47 (d, 2H), 4,32 (t, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,17 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,30 (s, 3H). LRMS [M+H] = 374,2.

5 **Ejemplo 106**

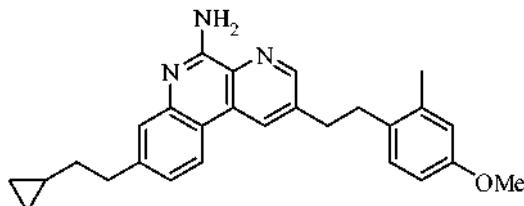
2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-pentilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



y

Ejemplo 107

10 8-(2-ciclopropiletil)-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 5-bromo-2-clorofenilcarbamato de *terc*-butilo

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 / Etapa 1, pero usando 5-bromo-2-cloroanilina (comercialmente disponible) como material de partida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/Hexanos al 0-40 % para dar 5-bromo-2-clorofenilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 2: 2-cloro-5-(2-ciclopropilvinil)fenilcarbamato de (E)-*terc*-butilo

20 Se mezcló una solución de 5-bromo-2-clorofenilcarbamato de *terc*-butilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) y (E)-2-(2-ciclopropilvinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (comercialmente disponible) (1,0 equiv.) en tolueno (0,2 M) con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y solución acuosa de carbonato potásico 2 N (2,0 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/hexanos al 0-5 % para dar 2-cloro-5-(2-ciclopropilvinil)fenilcarbamato de (E)-*terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 3: 5-(2-ciclopropilvinil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de (E)-*terc*-butilo

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 90 / Etapa 2, pero usando 2-cloro-5-(2-ciclopropilvinil) fenilcarbamato de (E)-*terc*-butilo (de la etapa anterior) como material de partida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/hexanos al 0-10 % para dar 5-(2-ciclopropilvinil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de (E)-*terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

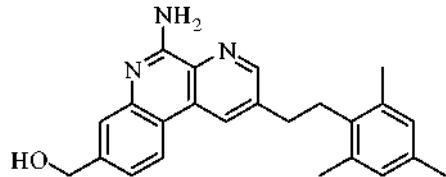
Etapa 4: 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-pentilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina y 8-(2-ciclopropiletil)-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

35 Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41 / Etapa 4 (acoplamiento de Suzuki) y 5 (reducción), pero usando 5-(2-ciclopropilvinil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de (E)-*terc*-butilo (de la etapa anterior) y 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metilfenil)etinil)picolinonitrilo (del Ejemplo 46 / Etapa 1) como material de partida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando EtOAc/hexanos al 0-40 % para dar el Ejemplo 106 en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,76 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,59 (s a, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,75-

1,68 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 4H), 0,90 (s, 3H); LRMS [M+H] = 414,3; y el Ejemplo 107 en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,76 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,55 (s a, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,60 (c, 2H), 1,29-1,28 (m, 1H), 0,89-0,74 (m, 2H), 0,44-0,41 (m, 2H), 0,10-0,07 (m, 2H). LRMS [M+H] = 412,3.

5 **Ejemplo 108**

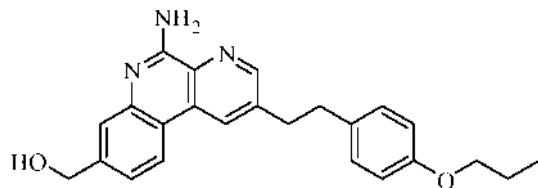
(5-amino-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol



10 Se preparó (5-amino-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol a partir de 5-((terc-butildimetilsiloxi)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (del Ejemplo 96 / etapa 1), 2-ethinil-1,3,5-trimetilbenceno (comercialmente disponible) y 3-cloro-5-(mesitiletinil)picolinonitrilo (del Ejemplo 74 / etapa 1) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 4, el Ejemplo 96 / etapa 3 (desprotección de TBS) y el Ejemplo 74 / etapa 3 (reducción). RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,77 (s, 2H), 8,34 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,60 (s a, 2H), 4,77 (d, 2H), 4,35 (t, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,84 (s, 6H), 2,30-2,29 (m, 4H). LRMS [M+H] = 372,2.

15 **Ejemplo 109**

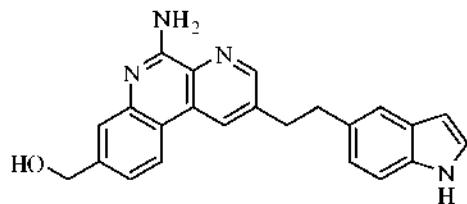
(5-amino-2-(4-propoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol



20 Se preparó (5-amino-2-(4-propoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol a partir de 8-((terc-butildimetilsiloxi)metil)-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (del Ejemplo 96 / etapa 1) y 3-cloro-5-(4-propoxifenetil)picolinonitrilo (del Ejemplo 76 / etapa 2) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 4 y el Ejemplo 96 / etapa 3 (desprotección de TBS). RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,79 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,57 (s a, 2H), 4,77 (d, 2H), 4,34 (t, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,00 (t, 3H). LRMS [M+H] = 388,2.

Ejemplo 110

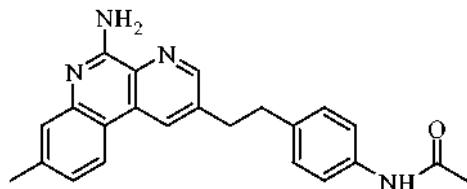
25 (2-(2-(1H-indol-5-il)ethyl)-5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol



30 Se preparó (2-(2-(1H-indol-5-il)ethyl)-5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol a partir de 5-((terc-butildimetilsiloxi)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (del Ejemplo 96 / etapa 1) y 5-((1H-indol-5-il)ethinil)-3-cloropicolinonitrilo (del Ejemplo 41 / etapa 3) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 4 y el Ejemplo 96 / etapa 3 (desprotección de TBS). RMN ¹H (acetona-d₆): δ 10,19 (t, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,04 (dd, 1H), 6,57 (s a, 2H), 6,38 (dt, 1H), 4,77 (d, 2H), 4,36 (t, 1H), 3,29 (t, 2H), 3,19 (t, 2H). LRMS [M+H] = 369,2.

Ejemplo 111

N-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida

**Etapa 1: N-(4-etinilfenil)acetamida**

- 5 A una solución de 4-etinilanilina (comercialmente disponible) (1,0 equiv.) y trietilamina (1,0 equiv.) en cloruro de metileno (0,04 M) se le añadió lentamente cloruro de acetilo (1,5 equiv.). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después de calentarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar N-(4-etinilfenil)acetamida en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: N-(4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)fenil)acetamida

- 15 Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 equiv.), N-(4-etinilfenil)acetamida (de la etapa anterior) (1,0 equiv.), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (10 mol %), yoduro de cobre (10 mol %) y trietilamina (5,0 equiv.) en DMF (0,04 M) se agitó a 60 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre MgSO₄ anhídrico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar N-(4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)fenil)acetamida en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3: N-(4-(2-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etil)fenil)acetamida

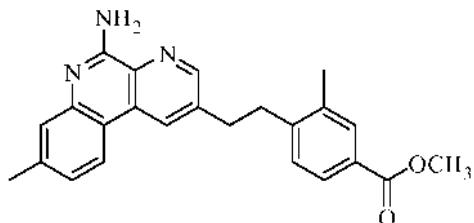
- 20 A una solución de N-(4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)fenil)acetamida (de la etapa anterior) en acetato de etilo/metanol (1:4, 0,05 M) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (0,2 equiv.). Se introdujo gas hidrógeno mediante un globo y se agitó la reacción durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar N-(4-(2-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etil)fenil)acetamida.

Etapa 4: N-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida

- 30 Una solución de N-(4-(2-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etil)fenil)acetamida (de la etapa anterior) (1,0 equiv.), 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (del Ejemplo 4 / Etapa 2) (1,5 equiv.), tris(dibencildenoacetona)dipaladio (0) (10 mol %), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (20 mol %) y fosfato potásico (2,0 equiv.) en *n*-butanol /H₂O (2,5:1, 0,04 M) se agitó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar N-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,03-7,19 (m, 3H), 5,98 (a, 2H), 3,07-3,11 (m, 2H), 2,94-2,98 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). LRMS [M+H] = 371,2.

Ejemplo 112

4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato de metilo



Etapa 1: 3-metil-4-((triethylsilyl)etinil)benzoato de metilo

Una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (1,0 equiv.), triethyl(etinil)silano (1,0 equiv.), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (10 mol %), yoduro de cobre (10 mol %) y trietilamina (5,0 equiv.) en DMF (0,04 M) se agitó a 60 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua.

- 5 Se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre $MgSO_4$ anhídrico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-50 % para dar 3-metil-4-((triethylsilyl)etinil)benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: 4-etinil-3-metilbenzoato de metilo

- 10 A una solución de 3-metil-4-((triethylsilyl)etinil)benzoato de metilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) en THF (0,2 M), se le añadió TBAF (0,2 equiv.) lentamente a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Despues de calentarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhídrico, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 4-etinil-3-metilbenzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.
- 15

Etapa 3: 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)-3-metilbenzoato de metilo

- 20 Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 equiv.), 4-etinil-3-metilbenzoato de metilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (10 mol %), yoduro de cobre (10 mol %) y trietilamina (5,0 equiv.) en DMF (0,04 M) se agitó a 60 °C durante 4 horas. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre $MgSO_4$ anhídrico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)-3-metilbenzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 4: metil 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)-3-metilbenzoato de metilo

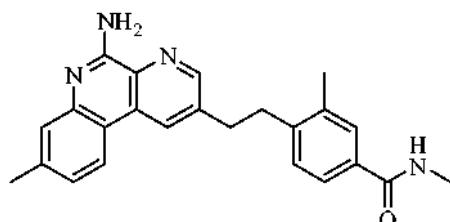
- 25 Una solución de 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)-3-metilbenzoato de metilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.), 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (del Ejemplo 4 / Etapa 2) (1,5 equiv.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (10 mol %), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (20 mol %) y fosfato potásico (2,0 equiv.) en n-butanol / H_2O (2,5:1, 0,04 M) se agitó a 100 °C durante una noche. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhídrico, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar metil 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)-3-metilbenzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 5: 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato de metilo

- 30 A una solución de 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)-3-metilbenzoato de metilo (de la etapa anterior) en acetato de etilo/metanol (1:4, 0,05 M) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (0,2 equiv.). Se introdujo gas hidrógeno mediante un globo y se agitó la reacción durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato de metilo. RMN 1H ($CDCl_3$): δ 8,61 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 6,17 (a, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,10-3,16 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). LRMS [M+H] = 386,2.

Ejemplo 113

45 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,3-dimetilbenzamida



Etapa 1: Ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoico

Se agitó a 60 °C una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato de metilo (del Ejemplo 112) (1,0 equiv.) e hidróxido sódico 1 N (1,5 equiv.) en metanol (0,04 M) durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos

5 capas. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-50 % para dar ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoico en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoilo

10 Se agitó a 60 °C una solución de ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoico (de la etapa anterior) en cloruro de tionilo durante 3 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación.

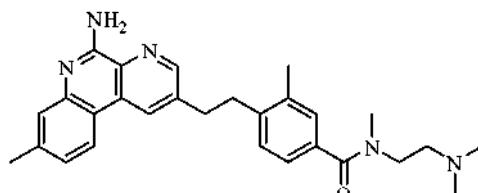
Etapa 3: 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,3-dimetilbenzamida

15 A una solución de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoilo (de la etapa anterior) (Ejemplo 4) y trietilamina (2,5 equiv.) en éter (0,05 M) se le añadió metanamina (5,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se

20 separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,3-dimetilbenzamida en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H ($CDCl_3$): δ 8,62 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,09-7,11 (m, 2H), 6,05 (a, 2H), 3,09-3,17 (m, 4H), 3,00 (d, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). LRMS $[M+H] = 385,2$.

Ejemplo 114

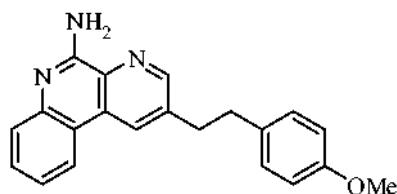
4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida



25 A una solución de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoilo (Ejemplo 113 / Etapa 2) y trietilamina (2,5 equiv.) en éter (0,05 M) se le añadió N^1,N^1,N^2 -trimetiletano-1,2-diamina (5,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H ($CDCl_3$): δ 8,66 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,09-7,30 (m, 4H), 3,90 (a, 2H), 3,01-3,19 (m, 4H), 3,08 (s, 6H), 2,72 (a, 5H), 2,52 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). LRMS $[M+H] = 456,3$.

Ejemplo 115

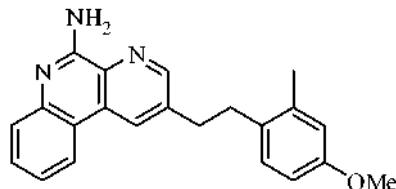
2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



40 Se preparó 2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 1-etinil-4-metoxibenceno (Ejemplo 113 / Etapa 2) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapas 1 a 3. RMN 1H ($CDCl_3$): δ 8,69 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,25 (a, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,13-3,23 (m, 2H), 2,97-3,10 (m, 2H). LRMS $[M+H] = 330,2$.

Ejemplo 116

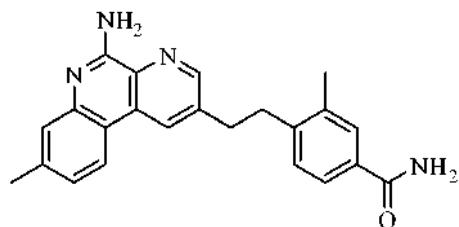
2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 5 Se preparó 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 1-etinil-4-metoxi-2-metilbenceno (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 / Etapas 1 a 3. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,60 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 7,24-7,34 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,56-6,70 (m, 2H), 6,00 (a, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,00-3,09 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 344,2$.

Ejemplo 117

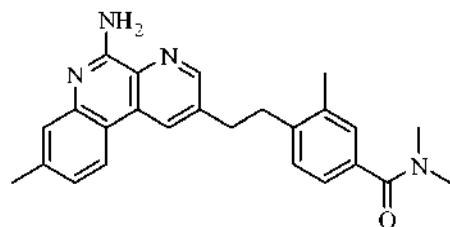
- 10 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)ethyl)-3-metilbenzamida



- 15 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)ethyl)-3-metilbenzamida a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)ethyl)-3-metilbenzoilo (Ejemplo 113 / Etapa 2) y amoniaco siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 114. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,13-7,21 (m, 2H), 3,09-3,16 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 371,2$

Ejemplo 118

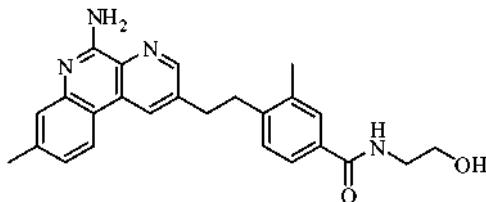
4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)ethyl)-N,N,3-trimetilbenzamida



- 20 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)ethyl)-N,N,3-trimetilbenzamida a partir de cloruro 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)ethyl)-3-metilbenzoilo (Ejemplo 113 / Etapa 2) y dimetilamina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 114. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,68 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,06-7,18 (m, 3H), 3,08-3,19 (m, 4H), 2,96 (d, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 399,2$

Ejemplo 119

- 25 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)ethyl)-N-(2-hidroxietil)-3-metilbenzamida

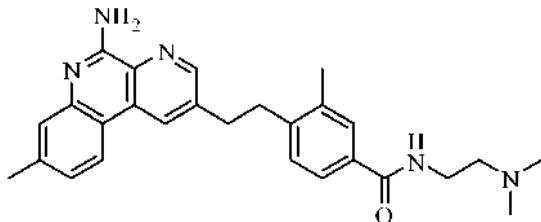


Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)ethyl)-N-(2-hidroxietil)-3-metilbenzamida a partir de cloruro

4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo (Ejemplo 113 / Etapa 2) y 2-aminoetanol siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 114. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,59 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,50-7,62 (m, 3H), 7,08-7,25 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,07-3,16 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 415,2$

5 **Ejemplo 120**

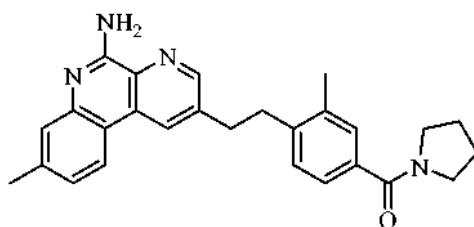
4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilbenzamida



10 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilbenzamida a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo (Ejemplo 113 / Etapa 2) y N¹,N¹-dimetiletano-1,2-diamina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 114. RMN ^1H (metanol-d₄): δ 8,60 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57-7,59 (m, 2H), 7,19-7,22 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 2H), 3,07-3,16 (m, 4H), 2,64-2,67 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,35 (s, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 442,3$

15 **Ejemplo 121**

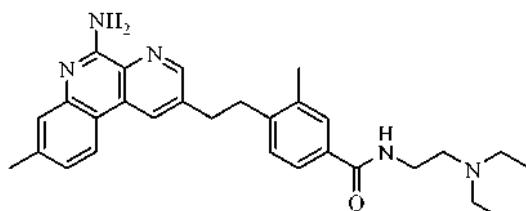
(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(pirrolidin-1-il)metanona



20 Se preparó (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(pirrolidin-1-il)metanona a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo (Ejemplo 113 / Etapa 2) y pirrolidina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 114. RMN ^1H (metanol-d₄): δ 8,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 3H), 3,49 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,05-3,17 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,88-1,91 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 2H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 425,2$

25 **Ejemplo 122**

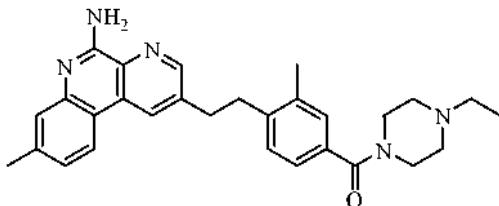
4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(diethylamino)etil)-3-metilbenzamida



25 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(diethylamino)etil)-3-metilbenzamida a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo (Ejemplo 113 / Etapa 2) y N¹,N¹-diethyl-1,2-diamina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 114. RMN ^1H (metanol-d₄): δ 8,55 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,08-3,14 (m, 4H), 2,62-2,72 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,05 (t, 6H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 470,3$

Ejemplo 123

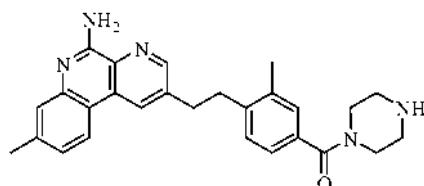
(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(4-etilpiperazin-1-il)metanona



- 5 Se preparó (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(4-etilpiperazin-1-il)metanona a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoilo (Ejemplo 113 / Etapa 2) y 1-etilpiperazina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 114. RMN ^1H (metanol-d₄): δ 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,00-7,12 (m, 4H), 3,67 (a, 2H), 3,06-3,13 (m, 4H), 2,45 (a, 4H), 2,37 (c, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (a, 2H), 1,04 (t, 3H). LRMS [M+H] = 468,3

Ejemplo 124

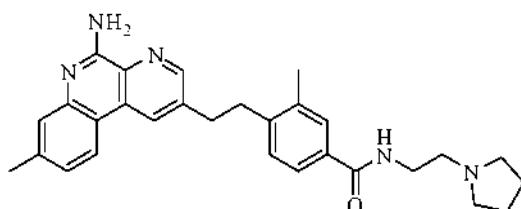
10 (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(piperazin-1-il)metanona



- 15 Se preparó (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(piperazin-1-il)metanona a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoilo (Ejemplo 113 / Etapa 2) y piperazina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 114. RMN ^1H (metanol-d₄): δ 8,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21-7,23 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 3,66 (a, 6H), 3,08-3,18 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). LRMS [M+H] = 440,2

Ejemplo 125

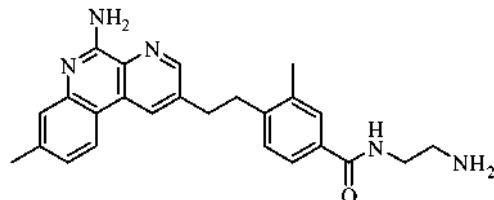
4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida



- 20 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoilo (Ejemplo 113 / Etapa 2) y 2-(pirrolidin-1-il)etanamina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 114. RMN ^1H (CDCl₃): δ 8,58 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,12-7,20 (m, 2H), 6,26 (a, 2H), 3,61 (dd, 2H), 3,05-3,12 (m, 4H), 2,81 (t, 2H), 2,69 (a, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,83-1,85 (m, 4H). LRMS [M+H] = 468,3

Ejemplo 126

4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-aminoetil)-3-metilbenzamida

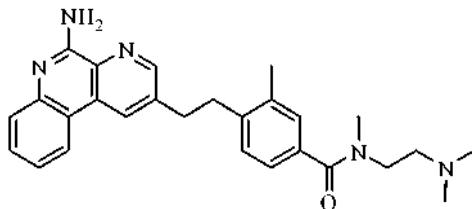


Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-aminoethyl)-3-metilbenzamida a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoilo (Ejemplo 113 / Etapa 2) y etano-1,2-diamina

siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 114. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (a, 2H), 7,12-7,21 (m, 2H), 6,25 (a, 2H), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,08-3,15 (m, 4H), 2,94 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 414,2$

Ejemplo 127

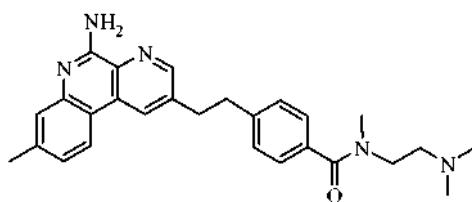
- 5 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida



10 Se preparó 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida a partir de cloruro de 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo (Ejemplo 113 / Etapa 2) y N¹,N¹,N²-trimetiletano-1,2-diamina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 114. RMN ^1H (metanol-d₄): δ 8,84 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,76-7,83 (m, 2H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,19-7,29 (m, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,06 (s, 6H), 2,42 (s, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 442,3$

Ejemplo 128

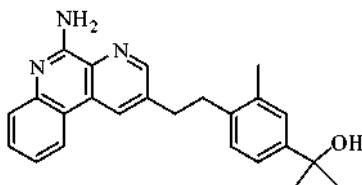
- 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida



15 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo (Ejemplo 113 / Etapa 2) y N¹,N¹,N²-trimetiletano-1,2-diamina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 114. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,64 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,01 (s, 6H), 2,53 (s, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 442,3$

20 **Ejemplo 129**

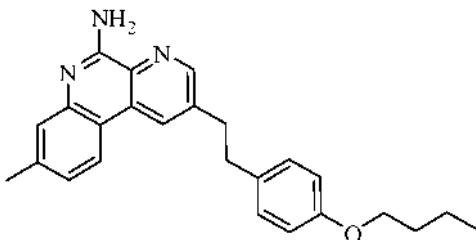
- 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol



25 Se preparó 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 75, pero usando 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato de metilo que se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 112 pero usando 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo en la Etapa 4. LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 372,2$

Ejemplo 130

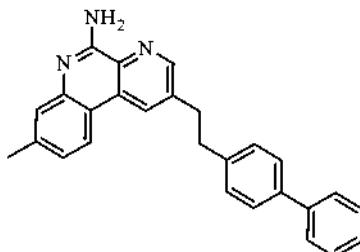
2-(4-butoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



5 Se preparó 2-(4-butoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 / Etapas 1 a 3, pero usando 1-butoxi-4-etinilbenceno (comercialmente disponible) con 3,5-dicloropicolinonitrilo (comercialmente disponible) en la etapa 1. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,58 (a, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,41-1,58 (m, 2H), 0,94 (s, 3H). LRMS [M+H] = 386,2.

Ejemplo 131

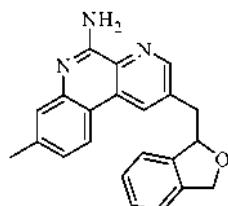
10 2-(2-(bifenil-4-il)ethyl)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



15 Se preparó 2-(2-(bifenil-4-il)ethyl)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 / Etapas 1 a 3, pero usando 4-etinilbifenilo (comercialmente disponible) con 3,5-dicloropicolinonitrilo (comercialmente disponible) en la Etapa 1. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,80 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,55-7,69 (m, 4H), 7,30-7,46 (m, 4H), 7,13 (d, 2H), 6,58 (a, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,45 (s, 3H). LRMS [M+H] = 390,2

Ejemplo 132

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

Etapa 1: 2-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)fenil)metanol

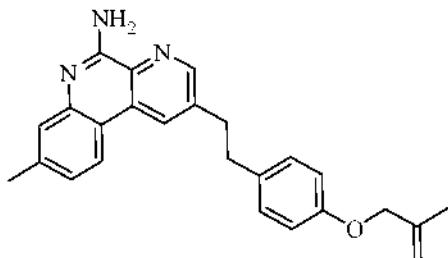
20 Se preparó 2-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)fenil)metanol siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 / Etapas 1 a 2, pero usando (2-etinilfenil)metanol (comercialmente disponible) con 3,5-dicloropicolinonitrilo (comercialmente disponible) en la Etapa 1.

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

25 A una solución de 2-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etinil)fenil)metanol (1,0 equiv.) (de la etapa anterior) en etanol (0,05 M) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (0,2 equiv. en peso). Después se introdujo hidrógeno mediante un globo y la reacción se dejó en agitación durante 18 horas. En ese momento, la mezcla se filtró a través de una capa de celite, lavándose con metanol. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexanos al 0-60 % para dar 2-((1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)methyl)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,78 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,20-7,34 (m, 3H), 6,61 (a, 2H), 5,63-5,69 (m, 1H), 4,89-5,00 (dd, 2H), 3,51-3,56 (dd, 1H), 3,28-3,34 (dd, 1H), 2,46 (s, 3H). LRMS [M+H] = 342,1

Ejemplo 133

8-metil-2-(4-(2-metilaliloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

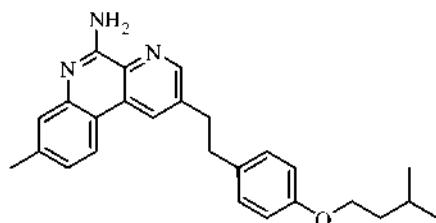


5 A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 167) (1,0 equiv.) en dimetilformamida (0,10 M) se le añadió carbonato potásico anhídrico (1,5 equiv.) seguido de bromuro de metalilo (1,2 equiv.). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 18 horas a 100 °C. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas bifásicas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexanos al 0-60 % para proporcionar 8-metil-2-(4-(2-metilaliloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido. RMN ^1H (acetona- d_6): δ 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,12-7,19 (m, 3H), 6,87 (d, 2H), 6,60 (a, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). LRMS [M+H]⁺ = 384,2

10

Ejemplo 134

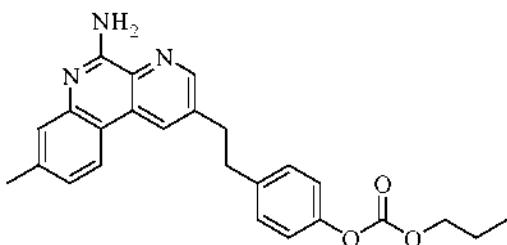
15 2-(4-(isopentiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



20 Se preparó 2-(4-(isopentiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 167) siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 133, pero usando 1-bromo-3-metilbutano. RMN ^1H (acetona- d_6): δ 8,72 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,12-7,18 (m, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,50 (a, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,61-1,67 (dd, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (3H). LRMS [M+H]⁺ = 400,2

Ejemplo 135

Propilcarbonato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenilo

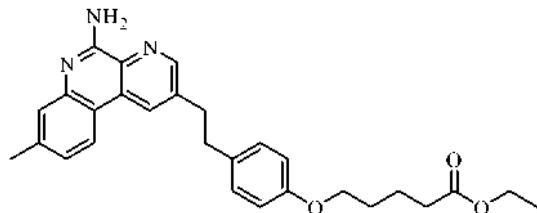


25 A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 167) (1,0 equiv.) y trietil amina (2 equiv.) en diclorometano (0,10 M) a 0 °C se le añadió cloroformiato de etilo (1,2 equiv.). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 minutos a 0 °C, después de lo cual se diluyó con agua y diclorometano. Las capas bifásicas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-50 % para proporcionar etil carbonato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenilo en forma de un sólido. RMN ^1H (acetona- d_6): δ 8,78 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,10-7,17 (m, 3H), 6,64 (a, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,68-1,77 (m, 2H), 0,97 (t, 3H). LRMS [M+H]⁺ = 416,2

30

Ejemplo 136

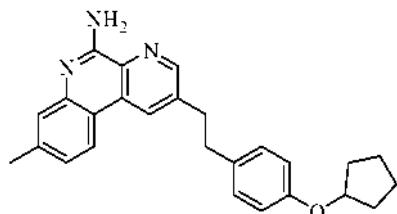
5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoato de etilo



5 A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 167) (1,0 equiv.) en dimetilformamida (0,10 M) a 22 °C se le añadió dispersión al 60% de hidruro sódico en aceite mineral (1,5 equiv.) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 min. En ese momento, se añadió 5-bromopentanoato de etilo (1,2 equiv.) a esta mezcla. Después se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 18 horas, tras lo cual se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas bifásicas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhídrido y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC usando un gradiente de MeCN en agua al 10-50 %. La sal de trifluoroacetato resultante se convirtió después en la forma de base libre usando una resina de intercambio iónico StratoSpheres™ PL-SO₃H SPE, proporcionando 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoato de etilo en forma de un sólido. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,80 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,10 (c, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,07 (t, 2), 2,50 (s, 3H), 2,37 (t, 3H), 1,74-1,84 (m, 4H), 1,21 (t, 3H). LRMS [M+H] = 458,2

Ejemplo 137

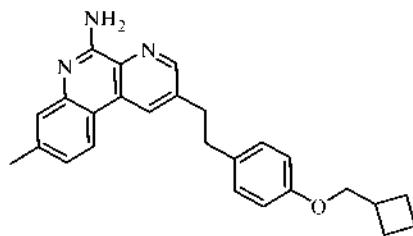
2-(4-(ciclopentiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



20 Se preparó 2-(4-(ciclopentiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 167) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 133, pero usando bromociclopentano. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,75 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,73-4,81 (m, 1H), 3,22 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,85-1,96 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 4H), 1,56-1,64 (m, 2H). LRMS [M+H] = 398,2

Ejemplo 138

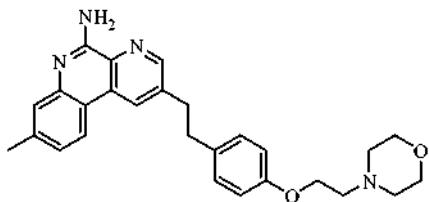
25 2-(4-(ciclobutilmetoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



30 Se preparó 2-(4-(ciclobutilmetoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 167) siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 133, pero usando (bromometil)ciclobutano. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 3,90 (d, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,68-2,79 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,05-2,14 (m, 2H), 1,80-1,98 (m, 4H). LRMS [M+H] = 398,2

Ejemplo 139

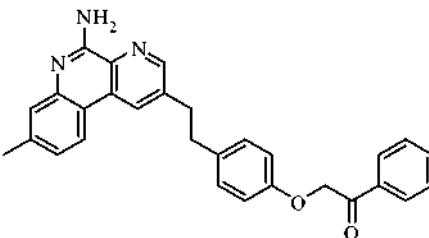
8-metil-2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



5 Se preparó 8-metil-2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 167) siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 136, pero usando 4-(2-bromoetil)morfolina. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,17-7,24 (m, 3H), 6,85 (d, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,56-3,62 (m, 4H), 3,45-3,53 (m, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,52-2,56 (m, 2H), 2,49 (s, 3H). LRMS [M+H] = 443,2

Ejemplo 140

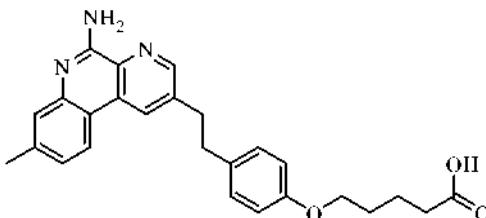
10 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-1-feniletanona



15 Se preparó 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-1-feniletanona a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 167) siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 136, pero usando 2-bromo-1-feniletanona. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,76 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,57 (t, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (d, 3H), 6,90 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,45 (s, 3H). LRMS [M+H] = 448,2

Ejemplo 141

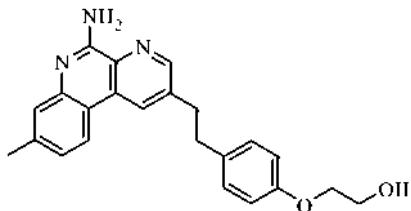
Ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoico



20 A una solución de 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoato de etilo (1,0 equiv.) (del Ejemplo 136) en etanol (0,10 M) se le añadió hidróxido sódico anhídrico (2,0 equiv.) y la mezcla resultante se dejó en agitación a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas bifásicas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando metanol en diclorometano al 0-10 % para formar ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoico en forma de un sólido. RMN ¹H (metanol-d₄): δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H), 0,86-0,96 (m, 2H). LRMS [M+H] = 430,2

Ejemplo 142

2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)etanol

Etapa 1: 2-(4-(2-(terc-butildimetilsiloxi)etoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

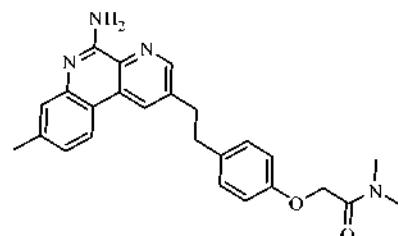
- 5 Se preparó 2-(4-(2-(terc-butildimetilsiloxi)etoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 167) siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 136, pero usando (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano.

Etapa 2: 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)etanol

- 10 A una solución de 2-(4-(2-(terc-butildimetilsiloxi)etoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) (1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (0,10 M) se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M (5 equiv.) en THF y la mezcla resultante se dejó en agitación a 22 °C durante 2 horas. En ese momento, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas bifásicas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando metanol en diclorometano al 0-10 % para formar 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)etanol en forma de un sólido. RMN ^1H (acetona- d_6): δ 8,76 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (t, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,54 (a, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,45 (s, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 374,2$

Ejemplo 143

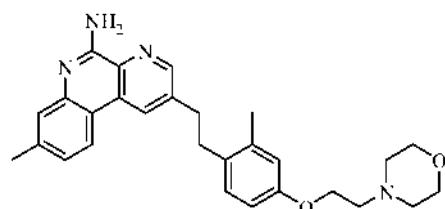
2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida



- 20 Se preparó 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 167) y siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 136, pero usando 2-bromo-N,N-dimetilacetamida. RMN ^1H (acetona- d_6): δ 8,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,18 (t, 3H), 6,87 (d, 2H), 6,56 (a, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 415,2$

Ejemplo 144

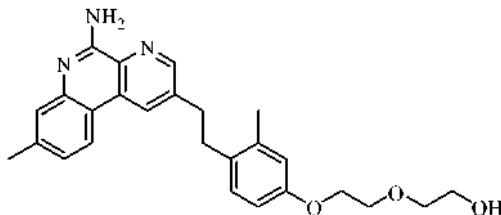
8-metil-2-(2-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 30 Se preparó 8-metil-2-(2-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina siguiendo un procedimiento análogo a la preparación descrita para el Ejemplo 136, pero usando 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 47) y 4-(2-bromoetil)morfolina. RMN ^1H (acetona- d_6): δ 8,73 (d, 2H), 8,26 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,67 (d, 1), 4,04-4,08 (m, 3H), 3,60-3,62 (m, 4H), 3,30 (s, 1H), 3,16 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,50-2,52 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 457,3$

Ejemplo 145

2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etanol

Etapa 1: 2-(4-(2-(2-(terc-butildimetsiloxi)etoxi)etoxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

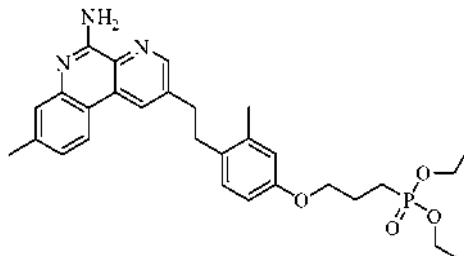
- 5 Se preparó 2-(4-(2-(2-(terc-butildimetsiloxi)etoxi)etoxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina siguiendo un procedimiento análogo al de la preparación descrita para el Ejemplo 142 / Etapa 1, pero usando 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 47) con *terc*-butil(2-(2-cloroetoxi)etoxi)dimetsilano.

Etapa 2: 2-(2-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etanol

- 10 Se preparó 2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etanol a partir de 2-(4-(2-(terc-butildimetsiloxi)etoxi)etoxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 142 / Etapa 2. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,74 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,69 (d, 1), 6,54 (a, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). LRMS [M+H] = 432,2

Ejemplo 146

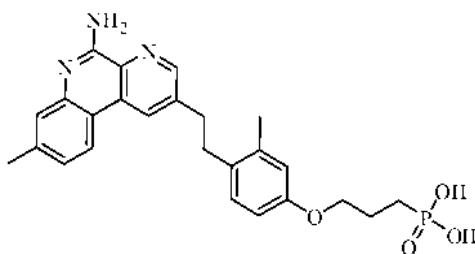
3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfonato de dietilo



- 20 Se preparó 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfonato de dietilo siguiendo un procedimiento análogo al de la preparación descrita para el Ejemplo 136, pero usando 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 47) con 3-bromopropilfosfonato de dietilo. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 9,52 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,60 (a, 2H), 7,53 (s, 1), 7,45 (d, 1H), 4,76-4,91 (m, 6H), 3,93 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,76-2,86 (m, 2H), 2,61-2,72 (m, 2H), 2,07 (t, 6H). LRMS [M+H] = 522,2

Ejemplo 147

25 Ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfónico



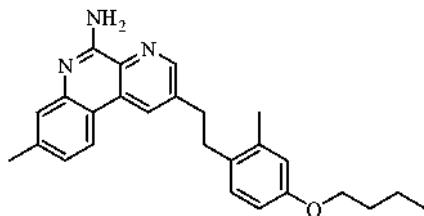
- 30 Se añadió una solución de ácido clorhídrico 12 N (0,10 M) a 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfonato de dietilo (del Ejemplo 146) y la mezcla resultante se dejó en agitación a 100 °C durante 18 horas. En ese momento, se retiró el ácido clorhídrico a presión reducida y el residuo resultante se purificó por RP-HPLC usando un gradiente de MeCN en agua al 10-50 %. La sal de trifluoroacetato resultante se convirtió después en la forma de base libre por adición de solución acuosa saturada bicarbonato sódico, seguido de lavado tres veces

con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfónico en forma de un sólido. RMN ^1H (dimetilsulfóxido-d₆): δ 9,72 (a, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,96 (a, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 466,2$

5

Ejemplo 148

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

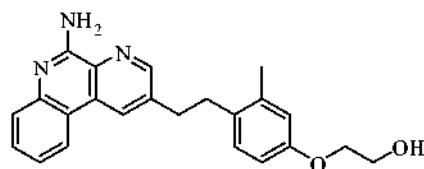


10 Se preparó 2-(4-butoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina siguiendo un procedimiento análogo a la preparación descrita para el Ejemplo 136, pero usando 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 47) con 1-bromobutano. RMN ^1H (acetona-d₆): δ 8,75 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,54 (a, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,69-1,77 (m, 2H), 1,43-1,54 (m, 2H), 0,97 (t, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 400,2$

10

Ejemplo 149

15 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol



Etapa 1: 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol

20 Se preparó 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol siguiendo un procedimiento análogo a la preparación descrita para el Ejemplo 142, pero usando 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (del Ejemplo 116).

20

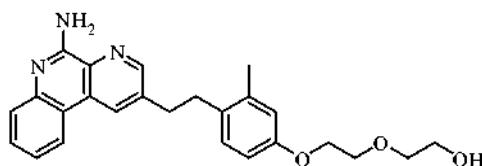
Etapa 2: 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol

Se preparó 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol a partir de 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 142 / Etapas 1 a 2. LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 374,2$

25

Ejemplo 150

2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol



Etapa 1: 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol

30 Se preparó 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol siguiendo un procedimiento análogo a la preparación descrita para el Ejemplo 47, pero usando 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (del Ejemplo 116).

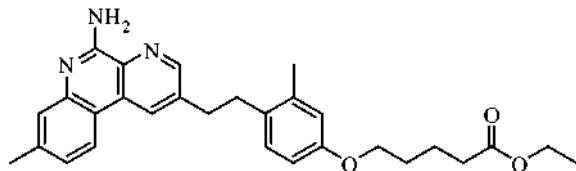
30

Etapa 2: 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol

Se preparó 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 145 / Etapas 1 a 2. LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 418,2$

Ejemplo 151

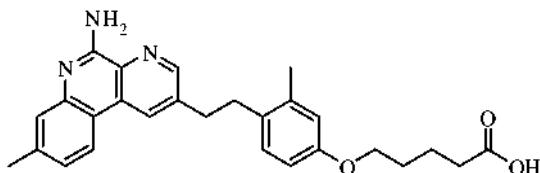
5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoato de etilo



- 5 Se preparó 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoato de etilo a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 47) siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 136, pero usando 5-bromopentanoato de etilo. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,13 (c, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,79-1,83 (m, 4H), 1,26 (t, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 472,3$

Ejemplo 152

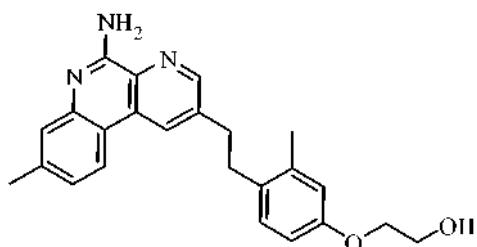
10 Ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoico



- 15 Se preparó ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoico a partir de 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoato de etilo (de la etapa anterior) siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 141. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,79-1,83 (m, 4H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 444,2$

Ejemplo 153

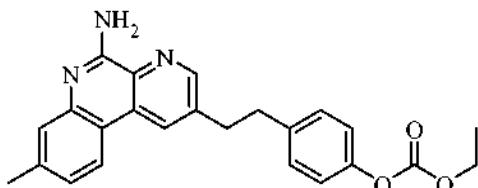
2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol



- 20 Se preparó 2-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 142 / Etapas 1 a 2, pero usando 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 47). RMN ^1H (acetona- d_6): δ 8,76 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,57 (a, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,79-3,88 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,29 (s, 2H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 388,5$.

Ejemplo 154

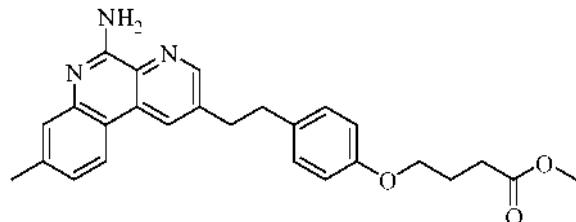
Etil carbonato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenilo



- 30 Se preparó etil carbonato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenilo a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 167) siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 135, pero usando carbonocloridato de etilo. LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 402,2$

Ejemplo 155

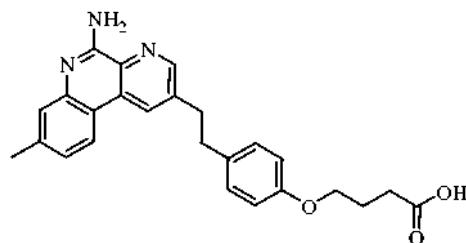
4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoato de metilo



- 5 Se preparó 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoato de metilo a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 167) siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 136, pero usando 4-bromobutanoato de metilo. RMN ^1H (acetona-d₆): δ 8,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,09-7,19 (m, 3H), 6,82 (d, 2H), 6,53 (a, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 0,84-0,91 (m, 2H). LRMS [M+H] = 430,2.

Ejemplo 156

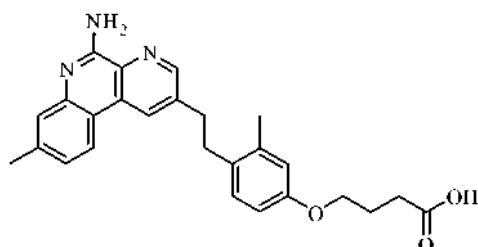
10 Ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoico



- 15 Se preparó ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoico a partir de 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoato de metilo (de la etapa anterior) siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 141. RMN ^1H (acetona-d₆): δ 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,82 (d, 2H), 5,52 (d, 2H), 2,66 (t, 2H), 1,99 (t, 2H), 1,77 (t, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,17 (t, 2H), 0,70-0,79 (m, 2H). LRMS [M+H] = 416,2.

Ejemplo 157

Ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butanoico



- 20 Etapa 1: 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butanoato de metilo

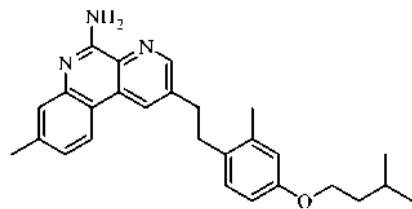
Se preparó 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butanoato de metilo siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 155, pero usando 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 47).

Etapa 2: ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butanoico

- 25 Se preparó ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butanoico a partir de 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butanoato de metilo (de la etapa anterior) siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 141. RMN ^1H (acetona-d₆): δ 8,38 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,54-6,63 (m, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,40 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,80 (s, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,27-1,39 (m, 2H). LRMS [M+H] = 430,2.

Ejemplo 158

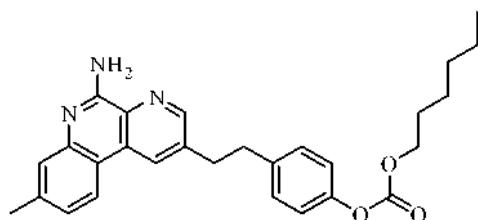
2-(4-(isopentiloxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 5 Se preparó 2-(4-(isopentiloxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 47) siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 133, pero usando 1-bromo-3-metilbutano. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (D, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,56 (a, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,76-1,91 (m, 1H), 1,60-1,71 (m, 2H), 0,96 (s, 6H). LRMS [M+H] = 414,2.

Ejemplo 159

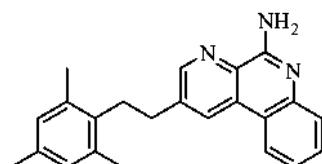
10 Hexil carbonato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenilo



Se preparó hexil carbonato de 4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenilo a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 167) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 135, pero usando carbonocloridato de hexilo. LRMS [M+H] = 458,2.

Ejemplo 160

2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

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

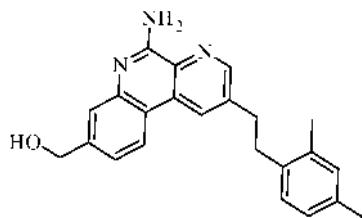
- 20 Se preparó 2-(mesitiletinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 3-cloro-5-(mesitiletinil)picolinonitrilo (Ejemplo 74 / Etapa 1) y 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 42 / Etapa 1.

Etapa 2: 2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

- 25 Se preparó 2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 2-(mesitiletinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 42 / Etapas 2 a 3. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,80 (s, 2H), 8,38 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,61 (a, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,23 (s, 3H). LRMS [M+H] = 342,2.

Ejemplo 161

(5-amino-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol

Etapa 1: 5-amino-2-((2,4-dimetilfenil)etinil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo

- 5 Se preparó 5-amino-2-((2,4-dimetilfenil)etinil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo a partir de 3-cloro-5-((2,4-dimetilfenil)etinil)picolinonitrilo (del Ejemplo 44 / Etapa 3) y ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (del Ejemplo 82 / Etapa 1) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 92 / etapa 1.

Etapa 2: 5-amino-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo

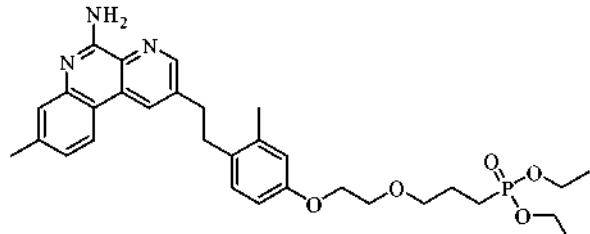
- 10 Se preparó 5-amino-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo a partir de 5-amino-2-((2,4-dimetilfenil)etinil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41 / Etapa 5.

Etapa 3: (5-amino-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol

- 15 Se preparó (5-amino-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol a partir de 5-amino-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridina-8-carboxilato de metilo (de la etapa anterior) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 92 / Etapa 2. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,51 (a, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,16-3,20 (m, 2H), 3,04-3,10 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). LRMS [M+H] = 358,2.

Ejemplo 162

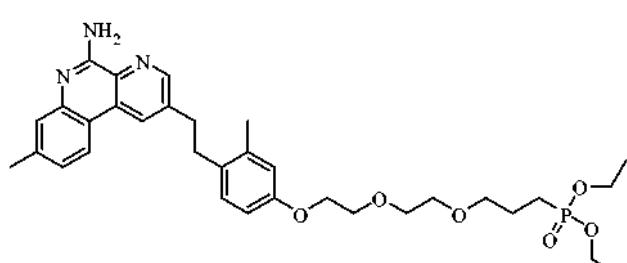
3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)propilfosfonato de dietilo



- 20 Se preparó 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)propilfosfonato de dietilo siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 136, pero usando 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 153) y 3-(2-bromoetoxi)propilfosfonato de dietilo. LRMS [M+H] = 566,3.

Ejemplo 163

- 25 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)propilfosfonato de dietilo

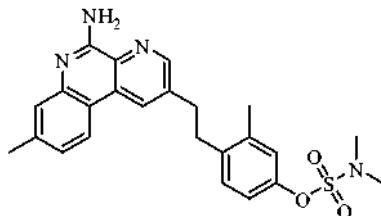


- 30 Se preparó 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)propilfosfonato de dietilo siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 136, pero usando 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 145) y 3-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)propilfosfonato de dietilo. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,77 (s, 1H),

6,71 (d, 1H), 6,58 (a, 2H), 3,95-4,11 (m, 6H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 3,55-3,58 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,14-3,18 (m, 2H), 3,04-3,05 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,71-1,87 (m, 4H), 1,22-1,29 (m, 8H). LRMS [M+H] = 610,3.

Ejemplo 164

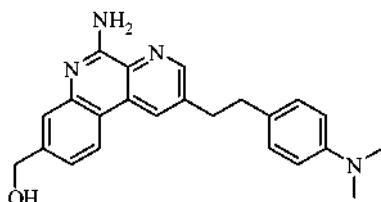
- 5 Dimetilsulfamato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenilo



Se preparó dimetilsulfamato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenilo a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 47) siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 135, pero usando cloruro de dimetilsulfamoilo. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,79 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,05-7,10 (d, 1H), 3,19-3,25 (m, 2H), 3,11-3,17 (m, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). LRMS [M+H] = 451,2.

Ejemplo 165

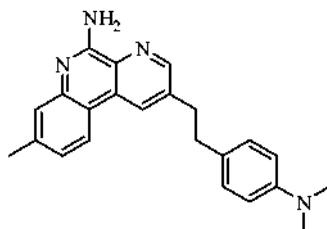
- (5-amino-2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol



15 Se preparó (5-amino-2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol a partir de 5-((terc-butildimetilsiloxi)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (del Ejemplo 96 / etapa 1) y 4-etenil-N,N-dimetilanilina (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 / Etapas 1 a 4 seguido de desprotección del grupo TBS como en el Ejemplo 96 / Etapa 3. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,78 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,31-7,35 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,50 (a, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,16-3,20 (m, 2H), 3,03-3,10 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,80 (s, 3H). LRMS [M+H] = 373,2.

Ejemplo 166

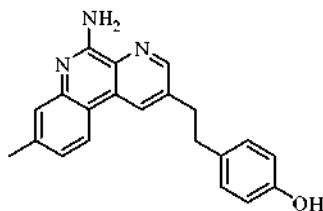
- 2-(4-(dimetilamino)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



25 Se preparó 2-(4-(dimetilamino)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 / Etapas 1 a 3, pero usando 4-etenil-N,N-dimetilanilina en la etapa 1. RMN ¹H (acetona-d₆) Base libre: δ 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,56 (d, 2H), 6,55 (s a, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,33 (s, 3H). LRMS [M+H] = 357,2

Ejemplo 167

4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol

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

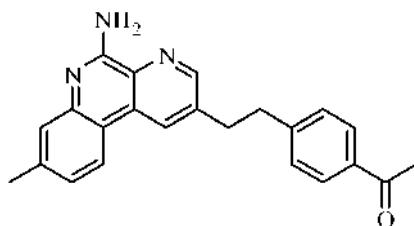
- 5 Se preparó 2-(4-metoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 76 / Etapas 1 a 3, pero usando 1-etinil-4-metoxibenceno en la Etapa 1.

Etapa 2: 4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol

- 10 Se preparó 4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol a partir de 2-(4-metoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 47. RMN ¹H (metanol-d₄): δ 8,59

Ejemplo 168

1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona

**Etapa 1: 5-((4-acetilfenil)etinil)-3-cloropicolinonitrilo**

- 15 Se agitó a temperatura ambiente una solución de 1-(4-etinilfenil)etanona (comercialmente disponible) (1 equiv.), 3,5-dicloropicolinonitrilo (1 equiv.), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (20 mol %), yoduro de cobre (10 mol %) y DMF:trietilamina (10:1) (0,13 M) durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-100 % y se aisló 5-((4-acetilfenil)etinil)-3-cloropicolinonitrilo en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: 5-(4-acetilfenetil)-3-cloropicolinonitrilo

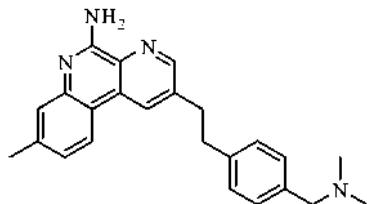
- 25 A una solución de 5-((4-acetilfenil)etinil)-3-cloropicolinonitrilo (de la etapa anterior) (1 equiv.) en etanol (0,1 M) se le añadió óxido de platino (30 mol %). Se introdujo gas hidrógeno mediante un globo y la reacción se agitó durante 0,5 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo al 0-100 % en hexano para dar 5-(4-acetilfenetil)-3-cloropicolinonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 3: 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona

- 30 Se calentó una solución de 5-(4-acetilfenetil)-3-cloropicolinonitrilo (de la etapa anterior) (1 equiv.) y 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (1,0 equiv.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (10 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (1:1, 0,09 M) se calentó por microondas un BIOTAGE INITIATOR 2,0 a 150 °C durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con etanol/agua. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (metanol-d₄) sal de TFA: δ 8,69 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). LRMS [M+H] = 356,2

Ejemplo 169

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

Etapa 1: 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzaldehído

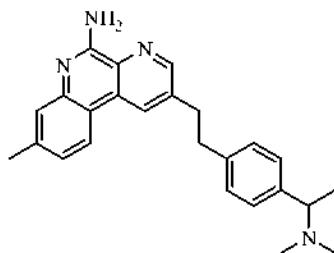
- 5 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzaldehído a partir de 4-etinilbenzaldehído (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 168 / Etapas 1 a 3.

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

- 10 Una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzaldehído (de la etapa anterior) (1 equiv.), acetato sódico (3,5 equiv.) y clorhidrato de N, N'-dimetilamina (3,5 equiv.) disuelto en 1-2, dicloroetano (0,04 M) se calentó a 80 °C durante 2 horas en un vial cerrado herméticamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió más hasta 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,25 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrido y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa usando acetonitrilo/agua al 10-90 % como el gradiente y se aisló 2-(4-((dimetilamino)metil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un polvo de color blanquecino en forma de sal de TFA. RMN ¹H (metanol-d₄) sal de TFA: δ 8,83 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 4,29 (s, 2H), 3,30-3,24 (m, 4H), 2,79 (s, 6H), 2,60 (s, 3H). LRMS [M+H] = 371,2

Ejemplo 170

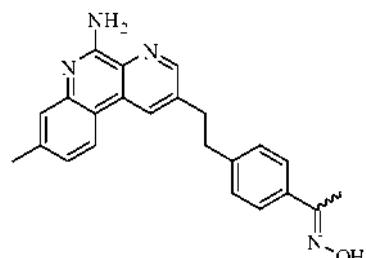
20 2-(4-(1-(dimetilamino)etil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 25 Se preparó 2-(4-(1-(dimetilamino)etil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 168) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 169 / Etapa 2. RMN ¹H (metanol-d₄) sal de TFA: δ 8,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44-7,46 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 3H), 4,45 (m, 1H), 3,31 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,70 (d, 3H). LRMS [M+H] = 385,2

Ejemplo 171

Oxima de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona

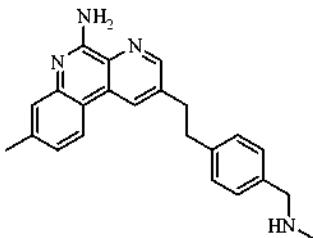


- 30 Una solución de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 168) (1equiv.), clorhidrato de hidroxilamina (2equiv.) y 1 gota de HOAc, disuelta en etanol absoluto (0,028 M) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa

5 acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhídrico, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 10-80 % para dar oxima de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (metanol-d₄): δ 8,56 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,12 (m, 3H), 4,51 (s, OH), 3,15 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). LRMS [M+H] = 371,2

Ejemplo 172

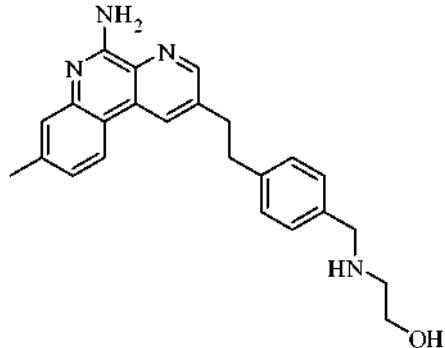
8-metil-2-(4-((metilamino)metil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



10 Se preparó 8-metil-2-(4-((metilamino)metil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzaldehído (del Ejemplo 169 / Etapa 1) y metilamina siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 169, etapa 2. RMN 1H (acetona-d₆) sal de TFA: δ 8,95 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,32-3,37 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). LRMS [M+H] = 357,2

15 **Ejemplo 173**

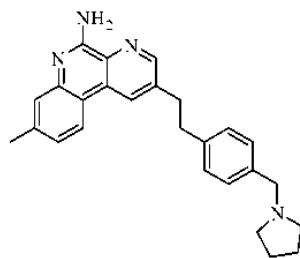
(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)bencilamino)etanol



20 Una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzaldehído (del Ejemplo 169 / Etapa 1) (1equiv.), etanol amina (8equiv.) y 1 gota de HOAc, disuelta en etanol absoluto (0,018 M) se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH₄ (3,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa en un sistema ATLANTIS® C18 de 19x50 mm, 10 micrómetros (Waters Corp.) usando acetonitrilo al 10-90% (TFA al 0,035%) en agua (TFA al 0,05%) para dar un sólido de color amarillo claro en forma de una sal de TFA. RMN 1H (acetona-d₆) sal de TFA: δ 8,82 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,01 (s a, OH), 2,41 (s, 3H). LRMS [M+H] = 387,2

Ejemplo 174

8-metil-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

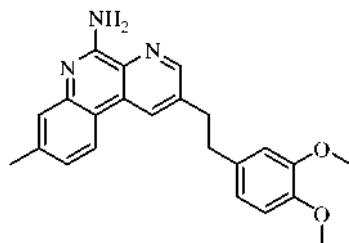


Se preparó 8-metil-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzaldehído (del Ejemplo 169 / Etapa 1) y pirrolidina siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 169, etapa 2. RMN ^1H (acetona-d₆) sal de TFA: δ 8,88 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,32-3,38 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,20-2,32 (m, 4H), 1,90-1,99 (m, 4H). LRMS [M+H] = 397,2

- 5 Se preparó 8-metil-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzaldehído (del Ejemplo 169 / Etapa 1) y pirrolidina siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 169, etapa 2. RMN ^1H (acetona-d₆) sal de TFA: δ 8,88 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,32-3,38 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,20-2,32 (m, 4H), 1,90-1,99 (m, 4H). LRMS [M+H] = 397,2

Ejemplo 175

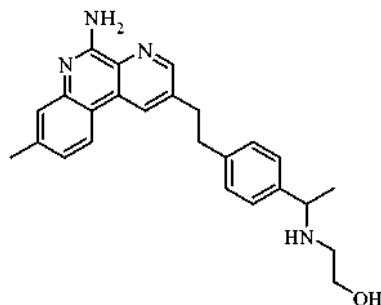
2-(3,4-dimetoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 10 Se preparó 2-(3,4-dimetoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-etinil-1,2-dimetoxibenceno (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 42 / Etapas 1 a 3. RMN ^1H (acetona-d₆): δ 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,45 (s a, 2H), 3,62 (s, 6H), 3,12 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,33 (s, 3H). LRMS [M+H] = 374,2

Ejemplo 176

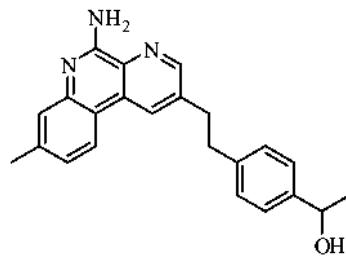
- 15 Se preparó 2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)etanol a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 173. RMN ^1H (acetona-d₆) de sal de TFA: δ 8,78 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 4,22 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,61 (d, 3H). LRMS [M+H] = 401,2



- 20 Se preparó 2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)etanol (del Ejemplo 168) a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 173. RMN ^1H (acetona-d₆) de sal de TFA: δ 8,78 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 4,22 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,61 (d, 3H). LRMS [M+H] = 401,2

Ejemplo 177

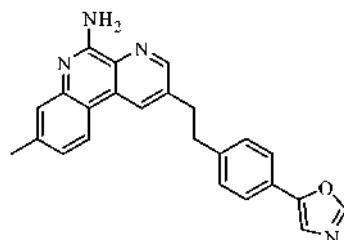
1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanol



5 Se aisló 1-(4-(2-(5-amino-8-methylbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)phenyl)etanol (del Ejemplo 168) como producto secundario durante la aminación reductora como se muestra en el Ejemplo 170. RMN ^1H (acetona- d_6) de sal de TFA: δ 8,90 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,82 (c, 1H), 3,32 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,01 - 2,55 (s, 3H), 1,41 (s, 3H). LRMS [M+H] = 358,2

Ejemplo 178

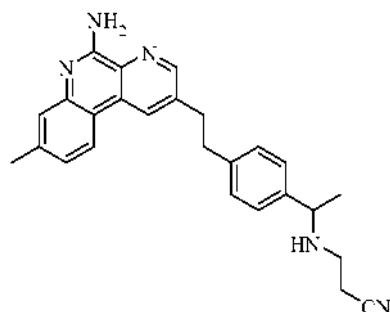
8-metil-2-(4-(oxazol-5-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



10 Se preparó 8-metil-2-(4-(oxazol-5-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 5-(4-etinilfenil)oxazol (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 / Etapas 1 a 3. RMN ^1H (acetona- d_6) de sal de TFA: 8,69 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,33 (s, 3H). LRMS [M+H] = 381,2

Ejemplo 179

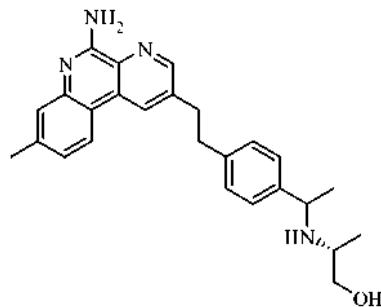
3-(1-(4-(2-(5-amino-8-methylbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)phenyl)ethylamino)propanonitrilo



15 Una solución de 1-(4-(2-(5-amino-8-methylbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)phenyl)etanona (del Ejemplo 168) (1 equiv.), 3-aminopropano nitrilo (comercialmente disponible) (2,5 equiv.) disuelta en etanol absoluto (0,014 M) se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió NaCNBH3 (2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO4 anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa en un sistema de 19x50 mm ATLANTIS® 10 micron C18 (Waters Corp.) usando acetonitrilo (0,035 % TFA) en agua (0,05 % TFA) al 10-90 % para dar 3-(1-(4-(2-(5-amino-8-methylbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)phenyl)ethylamino)propanonitrilo en forma de un sólido de color amarillo claro en forma de una sal de TFA. RMN ^1H (acetona- d_6): δ 8,60 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,43 (s a, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,16 (d, 3H). LRMS [M+H] = 410,2

Ejemplo 180

(2R)-2-(1-(4-(2-(5-amino-8-methylbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)phenyl)ethylamino)propan-1-ol

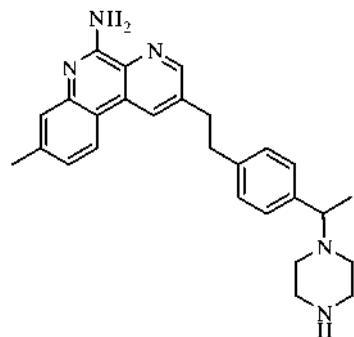


Se preparó (2R)-2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propan-1-ol a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 168) y (R)-2-aminopropan-1-ol (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 179. RMN ¹H (acetona-d₆): δ: 8,94 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (s a, 2H), 7,41 (m, 3H), 4,65 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,35 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,73 (m, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,23 (d, 3H). LRMS [M+H] = 415,2

5

Ejemplo 181

8-metil-2-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

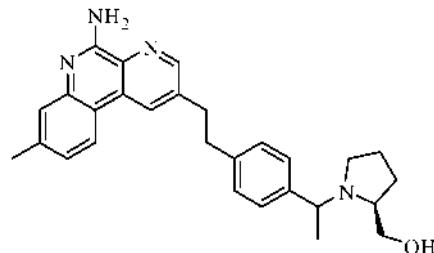


10 Se preparó 8-metil-2-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 168) y piperazina (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 179. RMN ¹H (metanol-d₄) sal de TFA: δ 8,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,26 (m, 4H), 3,62 (m, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,69 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 1,42 (d, 3H). LRMS [M+H] = 426,2

15

Ejemplo 182

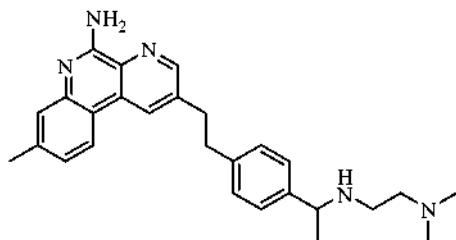
((2S)-1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin-2-il)metanol



20 Se preparó ((2S)-1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin-2-il)metanol a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 168) y (S)-pirrolidin-2-ilmetanol (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 179. RMN ¹H (acetona-d₆) sal de TFA: δ 8,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,36-7,53 (m, 6H), 4,68 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,19-3,21 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 1,75-1,78 (m, 6H), 1,74 (d, 3H). LRMS [M+H] = 441,2

Ejemplo 183

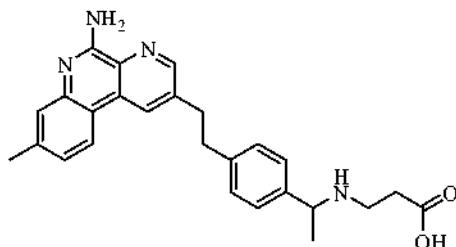
N¹-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)-N²,N²-dimetiletano-1,2-diamina



5 Se preparó N¹-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)phenyl)ethyl)-N²,N²-dimetiletano-1,2-diamina a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)phenyl)etanona (del Ejemplo 168) y N¹,N¹-dimetiletano-1,2-diamina (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 179. RMN ¹H (acetona-d₆) sal de TFA: δ 8,85 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 6,69 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,18-3,25 (m, 6H), 2,87 (s, 6H), 2,56 (s, 3H), 1,69 (d, 3H). LRMS [M+H] = 428,2

Ejemplo 184

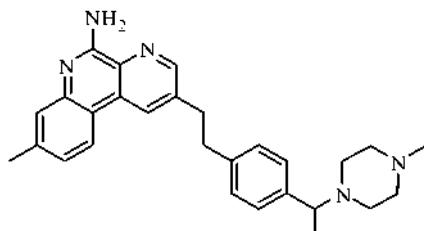
Ácido 3-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)phenyl)ethylamino)propanoico



10 Una solución de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)phenyl)etanona (del Ejemplo 168) (1 equiv.), ácido 3-aminopropanoico (comercialmente disponible) (5 equiv.), trietilamina (3 equiv.) disuelta en etanol absoluto (0,042 M) se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió NaCNBH₃ (1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante otras seis horas a temperatura ambiente. Despues se añadió otro equivalente de NaCNBH₃ y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante otra hora. Despues de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa en un sistema de 19x50 mm ATLANTIS® 10 micron C18 (Waters Corp.) usando acetonitrilo (0,035 % TFA) en agua (0,05 % TFA) al 10-90 % para dar ácido 3-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)phenyl)ethylamino)propanoico un sólido de color blanco en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (metanol-d₄) sal de TFA: δ 8,74 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,23 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,21 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,75-3,10 (m, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,55 (d, 3H). LRMS [M+H] = 429,2

Ejemplo 185

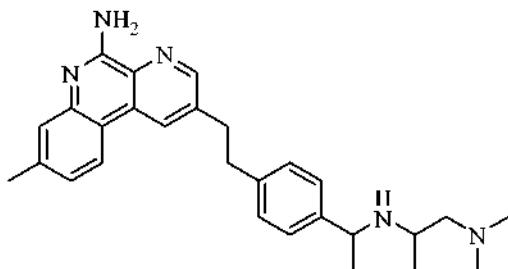
8-metil-2-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-yl)ethyl)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



25 Se preparó 8-metil-2-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-yl)ethyl)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)phenyl)etanona (del Ejemplo 168) y 1-metilpiperazina (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 179. RMN ¹H (acetona-d₆) sal de TFA: δ 8,84 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 3H), 7,36-7,38 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,69 (d, 3H), 1,30 (s, 3H). LRMS [M+H] = 440,2

Ejemplo 186

N²-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)phenyl)ethyl)-N¹,N¹-dimetilpropano-1,2-diamina

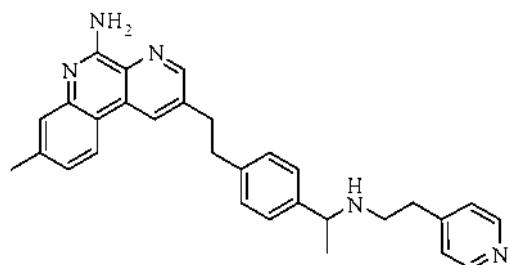


Se preparó N^2 -(1-(4-(2-(5-amino-8-methylbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)fenil)ethyl)- N^1,N^1 -dimethylpropano-1,2-diamina a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-methylbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)fenil)etanona (del Ejemplo 168) y N^1,N^1 -dimethylpropano-1,2-diamina (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 179.

5 RMN 1H (acetona-d₆) sal de TFA: δ 8,83 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 7,46-7,51 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (d, 2H), 4,54 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,19 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,41 (d, 2H), 1,66 (d, 3H), 1,39 (d, 3H). LRMS [M+H] = 442,2

Ejemplo 187

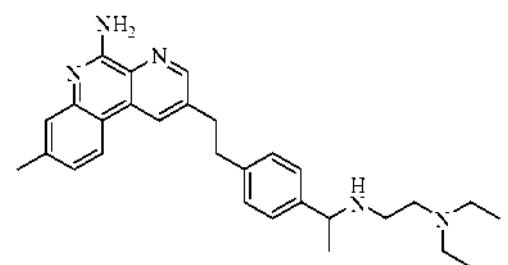
8-metil-2-(4-(1-(2-(piridin-4-il)ethylamino)ethyl)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



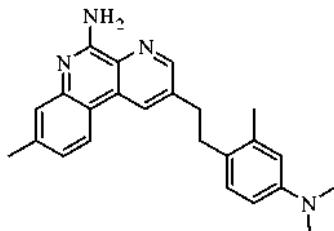
10 Se preparó 8-metil-2-(4-(1-(2-(piridin-4-il)ethylamino)ethyl)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-methylbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)fenil)etanona (del Ejemplo 168) y 2-(piridin-4-il)etanamina (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 179. RMN 1H (acetona-d₆) sal de TFA: δ 8,94 (m, 2H), 8,92 (d, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,16-7,26 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 2,56 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,73 (d, 3H). LRMS [M+H] = 462,2

Ejemplo 188

N^1 -(1-(4-(2-(5-amino-8-methylbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)fenil)ethyl)- N^2,N^2 -diethylano-1,2-diamina



20 Se preparó N^1 -(1-(4-(2-(5-amino-8-methylbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)fenil)ethyl)- N^2,N^2 -diethylano-1,2-diamina a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-methylbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)ethyl)fenil)etanona (del Ejemplo 168) y N^1,N^1 -diethylano-1,2-diamina (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 179. RMN 1H (acetona-d₆) sal de TFA: δ: 8,81 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,34 (m, 4H), 3,20 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,10 (m, 4H), 1,74 (d, 3H), 1,34 (t, 6H). LRMS [M+H] = 456,2

Ejemplo 189**2-(4-(dimetilamino)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina****Etapa 1: 4-yodo-N,N,3-trimetilanilina**

- 5 Una solución de 4-yodo-3-metilanilina (comercialmente disponible) (1 equiv.), NaHCO₃ (2,5 equiv.) y yodometano (2,5 equiv.) en DMF ((0.2M) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % y se aisló 4-yodo-N,N,3-trimetilanilina en forma de un sólido de color amarillo.
- 10

Etapa 2: Síntesis de: N,N,3-trimetil-4-((trimetilsilil)etinil)anilina

- 15 Una solución de 4-yodo-N,N,3-trimetilanilina (de la etapa anterior) (1 equiv.), etiniltrimetsilano (1,5 equiv.), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (20 mol %), yoduro de cobre (20 mol %) y trietilamina (0.4 M) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución de cloruro de amonio. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-100 % y se aisló N,N,3-trimetil-4-((trimetilsilil)etinil)anilina en forma de un sólido de color amarillo.
- 20

Etapa 3: 4-etinil-N,N,3-trimetilanilina

- 25 Una solución de N,N,3-trimetil-4-((trimetilsilil)etinil)anilina (de la etapa anterior) (1 equiv.), K₂CO₃ (2,5 equiv.) en MeOH ((0,15 M) se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. Los sólidos se retiraron por filtración y el líquido se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % y se aisló 4-etinil-N,N,3-trimetilanilina en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4: 3-cloro-5-((4-(dimetilamino)-2-metilfenil)etinil)picolinonitrilo

- 30 Se agitó a temperatura ambiente una solución de 4-etinil-N,N,3-trimetilanilina (de la etapa anterior) (1 equiv.) 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,2 equiv.), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (10 mol %), yoduro de cobre (10 mol %) y DMF:trietilamina (0,28 M) durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución de cloruro de amonio. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo al 0-100 % en hexano y se aisló 3-cloro-5-((4-(dimetilamino)-2-metilfenil)etinil)picolinonitrilo en forma de un sólido de color amarillo.
- 35

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

- 40 Se agitó a 100 °C una solución de 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (1,3 equiv.) y 3-cloro-5-((4-(dimetilamino)-2-metilfenil)etinil) picolinonitrilo (de la etapa anterior) (1,0 equiv.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (10 mol %) y solución acuosa de carbonato sódico 2 N (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (2:1, 0,17 M) durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 2-((4-(dimetilamino)-2-metilfenil)etinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 6: 2-(4-(dimetilamino)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

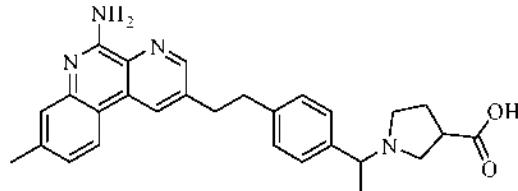
- 45 A una solución de 2-((4-(dimetilamino)-2-metilfenil)etinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (1 equiv.), (de la etapa anterior) en acetato de etilo/etanol(1:5, 0,035 M) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (0,2 equiv.). Se introdujo gas hidrógeno mediante un globo y se agitó la reacción durante 3,5 horas. La mezcla se filtró a través de

una capa de celite, se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa en un sistema de 19x50 mm ATLANTIS® 10 micron C18 (Waters Corp.) usando acetonitrilo (0,035 % TFA) en agua (0,05 % TFA) al 10-90 % para dar 2-(4-(dimetilamino)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[*f*][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color blanco en forma de una sal de TFA. RMN ¹H (acetona-d₆) sal de TFA: δ 8,81 (s, 1H), 8,74 (s,

5 1H), 8.34 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 3.34 (s, 6H), 3.32 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). LRMS [M+H] = 371,2

Ejemplo 190

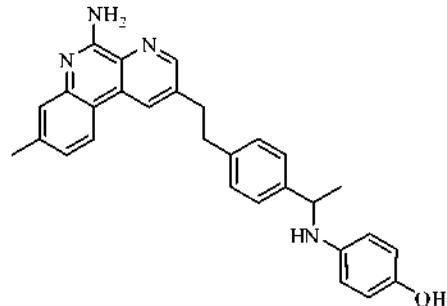
Ácido 1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etyl)fenil)etyl)pirrolidina-3-carboxílico



10 Se preparó ácido 1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidina-3-carboxílico a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 168) y ácido pirrolidin-3-carboxílico (comercialmente disponible) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 184, excepto que en este caso se usó ácido acético en lugar de trietilamina (30 %). RMN ^1H (acetona-d₆) sal de TFA: δ 8,81 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,37 (m, 3H), 4,46 (m, 1H), 4,21 (m 1H), 3,45 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,77 (d, 3H). LRMS [M+H]⁺ = 455,2

Ejemplo 191

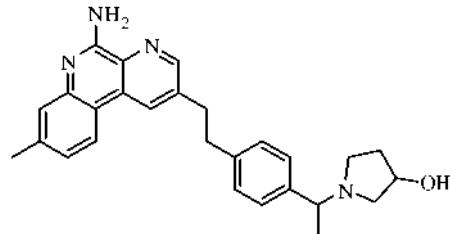
4-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)fenol



20 Se preparó 4-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)fenol a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 168) y 4-aminofenol siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 184, excepto que en este caso se usó ácido acético en lugar de trietilamina (28 %). RMN ^1H (acetona-d₆) sal de TFA: δ 8,83 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 4,72 (m, 1H), 3,27 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,06 (d, 3H). LRMS [M+H]⁺ = 449,2

25 Ejemplo 192

1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2 il)etil)fenil)etil)pirrolidin-3-ol

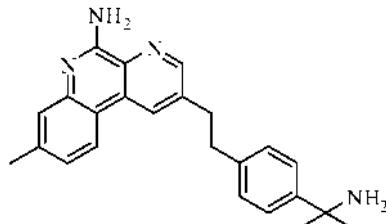


30 Se preparó 1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[*f*][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin-3-ol a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[*f*][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)pirrolidin-3-ol siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 184, excepto que en este caso se usó ácido acético en lugar de trietilamina (20 %). RMN ^1H (acetona-d₆) sal de TFA: δ 8,83 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 3H), 4,41 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,75 (d,

3H). LRMS [M+H] = 427,2

Ejemplo 193

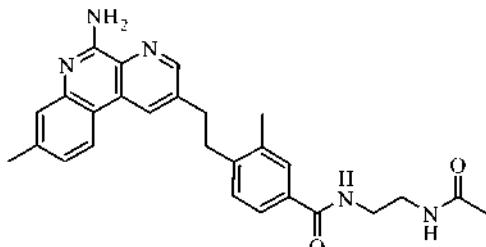
2-(4-(2-aminopropan-2-il)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 5 A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzonitrilo (del Ejemplo 61, etapa 1) (1 equiv.), disuelta en THF seco (0,029 M) se le añadió muy lentamente bromuro de metilmagnesio (6 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Después se añadió al matraz de reacción tetraisopropóxido de titanio (3 equiv.) durante diez minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Despues de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhídrico, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa en un sistema de 19x50 mm ATLANTIS® 10 micron C18 (Waters Corp.) usando acetonitrilo (0,035 % TFA) en agua (0,05 % TFA) al 10-90 % para dar 2-(4-(2-aminopropan-2-il)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color blanco de sal de TFA. RMN 1H (metanol-d₄) δ : 9,01 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 3,19 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,82 (6H). LRMS [M+H] = 371,2.

Ejemplo 194

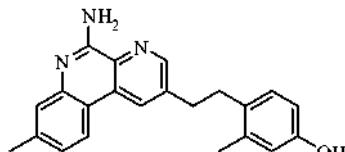
N-(2-acetamidoetil)-4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamida



- 20 A una solución de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoilo (Ejemplo 113 / Etapa 2) y trietilamina (2,5 equiv.) en éter (0,05 M) se le añadió N-(2-aminoethyl)acetamida (5,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Despues, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhídrico, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar N-(2-acetamidoethyl)-4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)ethyl)-3-metilbenzamida en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H ($CDCl_3$): δ 8,61 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 6,25 (a, 2H), 3,50-3,59 (m, 4H), 3,08-3,16 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). LRMS [M+H] = 455,2.

Ejemplo 195

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



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

- 35 A un matraz de fondo redondo tapado con un septo se le añadió 1-etinil-4-metoxi-2-metilbenceno (1,1 equiv.), 3,5-dicloropicolinonitrilo (1 equiv.), trietilamina (5 equiv.) y DMF anhídrico (0,2 M). La mezcla se desgasificó (vacío) y se

lavó con nitrógeno tres veces. Se añadieron CuI (0,05 equiv.) y bis(trifenilfosfina)dicloro-paladio (II) (0,05 equiv.) y se retiró el sello con un condensador de reflujo y el matraz se calentó a 60 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción según se controló por TLC, el contenido del matraz se cargó en una columna grande de gel de sílice pretratada con hexanos. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:EtOAc (1:4 %)) proporcionó el producto 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metilfenil)etinil)picolinonitrilo.

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

A un matraz de fondo redondo con condensador de reflujo se le añadieron 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metilfenil)etinil)picolinonitrilo (de la etapa anterior) (1 equiv.), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (véase el Esquema A anterior) (1,25 equiv.), K₃PO₄ (2 equiv.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,05 equiv.) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (Sphos) (0,1 equiv.). Se añadieron n-butanol y agua (5:2, 0,2 M) y el contenido se desgasificó (vacío seguido de baño con nitrógeno) tres veces. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante una noche en un baño de aceite. El contenido se enfrió y se recogió en 200 ml de agua seguido de extracción con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0 - 50 % EtOAc en CH₂Cl₂) proporcionó el producto 2-((4-metoxi-2-metilfenil)etinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

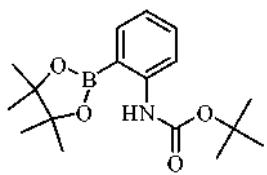
Etapa 3: 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Se preparó 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 2-((4-metoxi-2-metilfenil)etinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior). A un matraz de fondo redondo se le añadió 2-((4-metoxi-2-metilfenil)etinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (1 equiv.) con una barra agitadora. Se añadieron etanol y cloruro de metileno (1:2, 0,2 M), seguido de paladio en carbono (polvo activado, húmedo, 10 % sobre carbono, 0,1 equiv.). El contenido se desgasificó (vacío) seguido de baño en hidrógeno (tres veces). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una noche, en atmósfera de hidrógeno. Despues se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de celite y posteriormente se lavó la almohadilla de celite con cloruro de metileno y EtOAc hasta que el filtrado no tuvo absorción UV. Los lavados orgánicos combinados se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0 - 50 % EtOAc en CH₂Cl₂) proporcionó el producto 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 5,93 (s a, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,05 - 3,00 (dd, 2H), 2,93 - 2,88 (dd, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). LRMS [M+H] = 358,2.

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

A una solución agitada de 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) en cloruro de metileno (0,2 M) en un baño de hielo-agua se le añadió solución de BBr₃ 1 N (2 equiv.) en CH₂Cl₂ en un modo gota a gota. En 30 minutos la reacción se interrumpió con metanol y se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando metanol en diclorometano al 0-20 % para dar 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,99 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,99 (s a, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 3,02 - 2,96 (dd, 2H), 2,86 - 2,81 (dd, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). LRMS [M+H] = 344,2.

2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo,



se preparó como sigue:

Etapa 1: 2-bromo-5-metilfenilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de 2-bromo-5-metilanilina (1,0 equiv.) en tetrahidrofuran (0,2 M) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota NaHMDS 1 M (2,5 equiv.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo en tetrahidrofuran. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se inactivó con solución acuosa de HCl 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-5 % para dar 2-bromo-5-metilfenilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2: 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo

2-bromo-5-metilfenilcarbamato de *terc*-butilo (de la anterior etapa) (1,0 equiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 equiv.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5 %) y acetato sódico (4,5 equiv.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando éter en hexano al 0-8 % para dar 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo.

Ejemplo 196 (Tabla A: Compuesto 6A)

Preparación de ácido 2-(2-(2-(4-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)-1,1-difluoroetilfosfónico

Etapa 1: Síntesis de 1,1-difluoro-3-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)propilfosfonato de dietilo

A una solución de difluorometilfosfonato de dietilo (1,0 equiv.) en THF (0,8 M) a -78 °C se le añadió lentamente una solución de LDA (2 M, 1,1 equiv.) en heptano/THF/etilbenceno y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. En un matraz de reacción separado, se enfrió a -78 °C una solución de 1,2-bis(2-yodoetoxi)etano (1,0 equiv.) en THF (0,8 M). A esta solución se le transfirió, mediante cánula, la solución de alquililitio recién preparada y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora a -78 °C. En ese momento, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se interrumpió después con solución acuosa de HCl 1 M. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con CH₂Cl₂ tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando CH₂Cl₂ para proporcionar 1,1-difluoro-3-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)propilfosfonato de dietilo en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃): δ 4,23-4,31 (m, 4H), 3,75-3,80 (m, 4H), 3,60-3,67 (m, 4H), 3,26 (t, 2H), 2,33-2,50 (m, 2H), 1,38 (t, 6H).

Etapa 2: Síntesis de 2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)-1,1-difluoroetilfosfonato de dietilo

A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (4) (1,0 equiv.) en dimetilformamida (0,10 M) a 22 °C se le añadió dispersión al 60% de hidruro sódico en aceite mineral (1,5 equiv.) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 minutos. En ese momento, se añadió 1,1-difluoro-3-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)propilfosfonato de dietilo (1,2 equiv.) a esta mezcla. La mezcla de reacción se dejó después en agitación durante 18 horas, después de lo cual se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas bifásicas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando gradiente de acetato de etilo en hexano al 0-50 %s para proporcionar 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfonato de dietilo en forma de un sólido.

Etapa 3: Síntesis de ácido 2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)-1,1-difluoroetilfosfónico

A una solución de 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfonato de dietilo (1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,10 M) a 0 °C se le añadió lentamente bromuro de trimetilsililo (10 equiv.). Después de 1 hora el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 22 °C durante 18 horas. En ese momento, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de NH₄OAc 0,5 mM (en MeCN) a NH₄OAc 10 mM (en agua) al 20-90 % para proporcionar ácido 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfónico en forma de un sólido. RMN ¹H (dimetilsulfóxido-d6): δ 8,83 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,09 (a, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,54-3,59 (m, 2H), 3,48-3,50 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06-2,21 (m, 2H). LRMS [M+H] = 590,2

Ejemplo 197 (Tabla A: Compuesto 16A)

Preparación de ácido 3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluoro-4-fosfonobutoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico

Etapa 1: 3-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-clorofenil)acrilato de (E)-etilo

Se agitó a 100 °C una solución de 5-bromo-2-clorofenilcarbamato de *terc*-butilo (1,0 equiv.), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acrilato de (E)-etilo (1,5 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)Paladio (0) (10 mol %) y carbonato potásico (2,0 equiv.) en tolueno/etanol (10:1, 0,04 M) durante una noche. Después de enfriar a temperatura

ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhídrico, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color blanco.

5

Etapa 2: 3-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-clorofenil)propanoato de etilo

A una solución de 3-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-clorofenil)acrilato de (E)-etilo (Etapa 1) en acetato de etilo/etanol (1:1, 0,05 M) se le añadió catalizador de Wilkinson (0,1 equiv.). Se introdujo gas hidrógeno mediante un globo y se agitó la reacción durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 3-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-clorofenil)propanoato de etilo en forma de un sólido.

10

Etapa 3: 3-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo

Se agitó a 100 °C una solución de 3-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-clorofenil)propanoato de etilo (1,0 equiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,0 equiv.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (5 mol %), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (20 mol %) y acetato potásico (2,0 equiv.) en 1,4-dioxano (0,04 M) durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-50 % para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite.

15

Etapa 4: 1-bromo-4-(metoximatoxi)-2-metilbenceno

Se agitó a temperatura ambiente una solución de 4-bromo-3-metilfenol (1,0 equiv.) e hidruro sódico (1,5 equiv.) en DMF (0,04 M) durante 30 minutos. Después se añadió lentamente cloro(metoxi)metano (1,5 equiv.) y se agitó durante 4 horas. El contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre $MgSO_4$ anhídrico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-50% para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color blanco.

20

Etapa 5: trietyl((4-(metoximatoxi)-2-metilfenil)etinil)silano

Se agitó a 60 °C una solución de 1-bromo-4-(metoximatoxi)-2-metilbenceno (1,0 equiv.), trietyl(etinil)silano (1,0 equiv.), cloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio (10 mol %), yoduro de cobre (10 mol %) y trietylamina (5,0 equiv.) en DMF (0,04 M) durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre $MgSO_4$ anhídrico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-50% para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color blanco.

25

Etapa 6: 1-etinil-4-(metoximatoxi)-2-metilbenceno

Se agitó a temperatura ambiente una solución agitada de trietyl((4-(metoximatoxi)-2-metilfenil)etinil)silano (1,0 equiv.) en THF (0,2 M) se le añadió lentamente TBAF (0,2 equiv.) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después de calentarla a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhídrico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-50% para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color blanco.

30

Etapa 7: 3-cloro-5-((4-(metoximatoxi)-2-metilfenil)etinil)picolinonitrilo

Se agitó a 60 °C una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 equiv.), 1-etinil-4-(metoximatoxi)-2-metilbenceno (1,0 equiv.), cloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio (10 mol %), yoduro de cobre (10 mol %) y trietylamina (5,0 equiv.) en DMF (0,04 M) durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre $MgSO_4$ anhídrico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color blanco.

35

40

Etapa 8: 3-(5-amino-2-((4-(metoximatoxi)-2-metilfenil)etinil)-benzof[1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo

Se agitó a 100 °C una solución de 3-cloro-5-((4-(metoximatoxi)-2-metilfenil)etinil)picolinonitrilo (de la etapa 7, 1,0 equiv.), 3-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (de la etapa 3, 1,5 equiv.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (10 mol %), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (20 mol %) y bicarbonato sódico (2,0 equiv.) en n-butanol/ H_2O (5:1, 0,04 M) durante una noche. Después de enfriar a

temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 9: 3-(5-amino-2-(4-(metoximetil)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo

A una solución de 3-(5-amino-2-((4-(metoximatoxi)-2-metilfenil)etinil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (de la etapa 8) en acetato de etilo/etanol (1:1, 0,05 M) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (0,2 equiv.). Se introdujo gas hidrógeno mediante un globo y se agitó la reacción durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar 3-(5-amino-2-(4-(metoximetil)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo en forma de un sólido.

Etapa 10: 3-(5-amino-2-(4-hidroxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo

Se agitó a temperatura ambiente una solución de 3-(5-amino-2-(4-(metoximetil)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (1,0 equiv.) y cloruro de hidrógeno (1,0 equiv.) en etanol (0,04 M) durante 4 horas. Despues, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando acetato de etilo en hexano al 0-80 % para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 11: 3-(5-amino-2-(4-(4-(dietoxifosforil)-4,4-difluorobutoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo

Se agitó una solución de 3-(5-amino-2-(4-hidroxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (1,0 equiv.) y carbonato potásico (2,0 equiv.) en DMF (0,04 M) durante 30 minutos. Despues se añadió lentamente 4-bromo-1,1-difluorobutilfosfonato dietilo (1,5 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche. Despues de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró al vacío. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 12: ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-(3-etoxy-3-oxopropil)benzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfónico

Se agitó a temperatura ambiente una solución de 3-(5-amino-2-(4-(4-(dietoxifosforil)-4,4-difluorobutoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (de la etapa 11, 1,0 equiv.) y bromotrimetilsilano (10,0 equiv.) en diclorometano (0,04 M) durante una noche. El contenido de la reacción se concentró al vacío. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 13: ácido 3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluoro-4-fosfonobutoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico

Se agitó a 70 °C una solución de ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-(3-etoxy-3-oxopropil)benzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfónico (1,0 equiv.) e hidróxido sódico 1 M (4 equiv.) en etanol (0,2 M) durante 4 horas. Despues de enfriar a temperatura ambiente, el material en bruto se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (HPLC) para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (CD_3OD): δ 8,68 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,10-3,20 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,99-2,05 (m, 4H). RMN ^{19}F (MeOD): δ -163,70. LRMS [M+H] = 574,2

Otros compuestos para llevar a cabo la presente invención incluyen: 2-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; metil-5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-3-carboxilato; (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-3-il)metanol; 2-(2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-naftalen-1-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-naftalen-2-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoico; ácido 3-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoico; 2-(3-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)metanol; 2-(4-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-butilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-butilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-propilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(trifluorometil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,5-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-propilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2,4,5-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,5-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-isopropilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-heptilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-isobutoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-metoxietoxi)metoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(2-

fenoxietoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(4-fenilbutoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(aliloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(3-fenilpropoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(heptan-4-iloxy)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(4-metilpent-3-eniloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-ciclohexiletoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-isopropoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(3,3-dimetilbutoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)-2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida; N-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)-4-metilbencenosulfonamida; 3-metil-9-ptolil-9,10-dihidrobenzo[f]furo[2,3-b][1,7]naftiridin-6-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzonitrilo; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-aminoetil)-3-metilbenzamida; 8-metil-2-(2-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)-4-metilpentanoato de metilo; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)acetato de metilo; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)-4-metilpentanoico; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)acético; 6-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)hexan-1-ol; ácido 7-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)heptanoico; 11-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)undecan-1-ol; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)acetato de etilo; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)acético; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propanoico; ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexanoico; 8-metil-2-(2-metil-4-(metiltio)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(metsulfonil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(hexiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-fenetoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(4-metilpentiloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(tiofen-3-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,4-dimetilfenetil)-8-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)metanol; 2-(3,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(benzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-nitroetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(aminometil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N²,8-dimetilbenzo[f][1,7]naftiridin-2,5-diamina; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-feniletanol; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(4-metoxifenil)etanol; 2-(bifenil-2-il)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(5-metoxipiridin-2-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoico; 5-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-4-metilpiridin-2(1H)-ona; 6-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)piridin-3-ol; 8-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido (E)-3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrílico; (E)-8-(2-ciclopropilvinil)-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-pentilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-8-(2-ciclopropilvinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol; 2-(2-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-etylfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-etylbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-piperidin-1-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-terc-butilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-piperidin-1-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,5-dimetoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-(trifluorometil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-hidroxibenzoinimidamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzonitrilo; 8-metil-2-(4-(1-morfolinoetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-aminofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)guanidina; 8-metil-2-(4-(1-(fenetilamino)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetonitrilo; 2-(4-(piperidin-1-il)metil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benil)benzo[f][1,7]naftiridin-4-ol; 2-(4-(aminometil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-((etylamino)metil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-aminopropan-2-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido 1-(1-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidina-3-carboxílico; 8-metil-2-(4-(1-(fenilamino)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina, ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfónico; ácido 3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluoro-4-fosfonobutoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfonetoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; dihidrogenofosfato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenilo; ácido (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metilfosfónico; ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluoropentilfosfónico; ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)-1,1-difluorobutilfosfónico; ácido 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenil)-1,1-difluoropropilfosfónico; ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenil)-1,1-difluoroetilfosfónico; ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)vinilfosfónico; ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etilfosfónico; ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1-fluorovinilfosfónico; ácido 3-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenilfosfónico; ácido 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)

carbonilfosfónico; ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(3-fosfonopropoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(hidroxi)metilendifosfónico; ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido (5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)(hidroxi)metilendifosfónico; ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etilfosfónico; ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexilfosfónico; ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorohexilfosfónico; ácido 4-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)bencilfosfónico y ácido 2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etilfosfónico.

10 **Ejemplo 198**

Formación y caracterización de partículas de PLG (con y sin compuesto 47)

Se sintetizaron partículas de PLG usando una técnica de emulsión de aceite en agua (o/w). Brevemente, se añadieron 4 ml de solución de RG502H PLG al 15% p/v (disponible de Boehringer Ingelheim) con 6 o 24 mg de Compuesto 47 (véase el ejemplo 44), para una carga del 1% o 4%, respectivamente, en relación a PLG, en 15 díclorometano a 33 ml de agua que contenía 6 mg de sulfosuccinato de dioctilo (ajustado a pH 7,2). La mezcla se homogeneizó durante 1 min a 24.000 rpm usando un homogeneizador IKA Ultra Turrex T-25 seguido de homogeneización durante 6 min a 12.900 rpm usando un homogeneizador Omni Macro. La emulsión se agitó durante 3-4 horas a 150 rpm en una campana para humos químicos ventilada para evaporar el díclorometano. Las 20 partículas de PLG con el Compuesto 47 se sintetizaron como se ha descrito anteriormente, salvo que no se añadió Compuesto 47 durante la síntesis de las partículas. Todas las suspensiones de partículas se filtran usando un filtro de 53 micrómetros.

Se midió el tamaño de partícula de las partículas en cada suspensión resultante usando un medidor de partículas Horiba LA-930. Todas las formulaciones de PLG tenían un tamaño medio de 0,5-5 μm en esta etapa (antes de la liofilización).

25 Para determinar el contenido de PLG, se añadió 1 ml de la suspensión de partículas a los viales de centelleo pesados previamente y se liofilizaron los viales usando un liofilizador de mesa Labconco. El contenido de PLG se calculó como la diferencia entre los viales liofilizados y vacíos. Se determinó que la recuperación de PLG para todas las formulaciones de PLG era > 70%.

30 El Compuesto 47 se analizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase reversa (RP-HPLC) usando un sistema Waters Acquity usando una columna XTerra C18 (Waters Corporation) y un gradiente de agua al 90%+ TFA al 0,1%/acetonitrilo al 10% + TFA al 0,1% hasta acetonitrilo al 100% + TFA al 0,1% en 6 min. El Compuesto 47 se eluyó aproximadamente a los 4,7 min.

35 Para determinar la concentración del Compuesto 47, se mezclaron 100 μl de la suspensión de partículas descrita anteriormente con 900 μl de DMSO y se analizó mediante RP-HPLC. La recuperación del Compuesto 47 basándose en la concentración del Compuesto 47 en la suspensión de partículas fue > 75%.

40 Para determinar la eficacia de la encapsulación, se diluyeron 100 μl de la suspensión de partículas descrita anteriormente hasta 1 ml con HCl 10 mM y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se centrifugó la suspensión de partículas resultante. Después, se disolvió el sedimento en 1 ml de DMSO y se analizó en el sistema RP-UPLC para determinar la cantidad de Compuesto 47 encapsulado. El sobrenadante también se analizó en el sistema RP-UPLC para determinar la cantidad de Compuesto 47 no encapsulado. La cantidad de Compuesto 47 encapsulado en las partículas de PLG fue > 90%.

45 También se sintetizaron partículas de PLG usando un copolímero dibloque de PEG-PLG disponible disponibles de Boehringer Ingelheim usando el procedimiento anterior (24 mg de Compuesto 47, carga del 4%). Se compararon las características de liberación de estas partículas con las de las partículas de PLG descritas anteriormente (carga de un 4% de Compuesto 47). Las partículas se suspendieron en viales en HCl 10 mM con una concentración diana de Compuesto 47 de 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (con o sin un 1% p/v de Pluronic F-68 como tensioactivo). Se proporcionó HCl para solubilizar el Compuesto 47 y para permitir su análisis. Los viales se mantuvieron a temperatura ambiente con agitación a 300 rpm. Se recogieron muestras cada 7 días y se analizaron usando el ensayo de RP-HPLC anteriormente descrito. Los resultados se presentan en la Fig. 16 (sin tensioactivo) y la Fig. 17 (con tensioactivo). 50 Estos resultados demuestran que los diferentes copolímeros de PLG pueden usarse para modular la liberación del SMIP. El Compuesto 47 y el copolímero dibloque de PEG-PLG dieron como resultado una más rápida liberación del Compuesto 47 en el ensayo *in vitro* en comparación con el copolímero de PLG.

Ejemplo 199

Formulación y caracterización de partículas de PLG con antígeno adsorbido

55 Los antígenos de MenB 287-953, 936-741 y 961c, descritos en el documento WO2004/032958 y en Pizza y col., Science, 287: 1816-1820 (2000), se adsorbieron sobre las partículas a 2-8°C durante una noche con tampón de

histidina 10mM, pH 5,5, a una concentración final de 100 µg/ml de cada antígeno (que en última instancia corresponde a 10 µg de cada antígeno por dosis). La adsorción de MenB se llevó a cabo en las siguientes composiciones de partícula:

- 5 Adsorción 1: Se proporcionaron partículas con Compuesto 47 encapsulado con una carga del 1% de Compuesto 47 en relación con PLG en una cantidad que suministró 250 µg/ml de Compuesto 47 para las partículas.
- Adsorción 2: Se proporcionaron partículas con Compuesto 47 encapsulado con una carga del 4% de Compuesto 47 en relación con PLG en una cantidad que suministró 250 µg/ml de Compuesto 47 para las partículas.
- 10 Adsorción 3: Se proporcionaron partículas con Compuesto 47 encapsulado con una carga del 4% de Compuesto 47 en relación con PLG en una cantidad que suministró 1000µg/ml de Compuesto 47.
- Adsorción 4: Se proporcionaron partículas de PLG sin Compuesto 47 encapsulado en una cantidad que proporcionó un contenido de PLG igual al suministrado en la Adsorción 3.

15 La adsorción de MenB sobre las partículas se caracterizó por SDS-PAGE seguido de tinción de azul de Coomassie y mediante el sistema Experion (Bio-Rad). Véase Malyala y col., J. Pharm. Sci., 97:1155-1164 (2008). Se midió que la adsorción de MenB era >70% para los antígenos 287-953 y 936-741 y >50% para el antígeno 961c para todas las formulaciones de PLG.

Después, se formaron formulaciones liofilizadas en viales de vidrio de borosilicato de 6 ml del siguiente modo:

- Vial 1: La suspensión de partículas formada en la Adsorción 1 se añadió a un vial en una cantidad correspondiente a 350 µg de Compuesto 47 (14 dosis de 25 µg de Compuesto 47), junto con 63 mg de manitol y 21 mg de sacarosa y se liofilizaron (usando un liofilizador de mesa Virtis). Los resultados asociados con el Vial 1 se indicaron en las figuras siguientes como "PLG/3MB/Compuesto 47 1% 25ug", "1% 25ug PLG/3MenB/Compuesto 47", "1% carga 25 ug", "PLG 1%_25ug", "PLGA_1%_1mpk" o "1mpk 1% PLGA".
- Vial 2: La suspensión de partículas formada en la Adsorción 2 se añadió a un vial en una cantidad correspondiente a 350µg de Compuesto 47 (14 dosis de 25µg de Compuesto 47), junto con 63mg de manitol y 21 mg de sacarosa y se liofilizaron. Los resultados asociados con el Vial 2 se indicaron en las figuras siguientes como "PLG/3MB/Compuesto 47 4% 25ug", "4% 25ug PLG/3MenB/Compuesto 47", "4% carga 25 ug", "PLG 4%_25ug", "PLGA_4%_1mpk" o "1mpk 4% PLGA".
- Vial 3: La suspensión de partículas formada en la Adsorción 3 se añadió a un vial en una cantidad correspondiente a 1400µg de Compuesto 47 (14 dosis de 100µg de Compuesto 47), junto con 63mg de manitol y 21 mg de sacarosa y se liofilizaron. Los resultados asociados con el Vial 3 se indicaron en las figuras siguientes como "PLG/3MB/Compuesto 47 4% 100ug", "4% 100ug PLG/3MenB/Compuesto 47", "4% carga 100 ug", "PLG 4%_100ug", "PLGA_4%_4mpk" o "4mpk 4% PLGA".
- Vial 4: Para una primera formulación co-liofilizada, se añadió la suspensión de partículas formada en la Adsorción 4 (PLG sin Compuesto 47 encapsulado) a un vial en una cantidad igual al mismo contenido de PLG que en el Vial 3, junto con una suspensión de Compuesto 47 (concentración de 3,5 mg/ml), preparada usando un dispositivo de ultrasonidos de sonda en HCl 10mM, en una cantidad correspondiente a 350µg de Compuesto 47, 63mg de Manitol y 21 mg de sacarosa y se liofilizó el contenido. Los resultados asociados con el Vial 4 se indicaron en las figuras siguientes como "PLG/3MB Co-Lio Compuesto 47 25ug", "PLG/3MenB + Compuesto 47 25 ug", "PLG Co-lio 25 ug", "PLG CoLio_25ug", "BL_PLGA_1mpk" o "1mpk BL PLGA".
- Vial 5: Para una segunda formulación co-liofilizada, se añadió la suspensión de partículas formada en la Adsorción 4 (PLG sin Compuesto 47 encapsulado) a un vial en una cantidad igual al mismo contenido de PLG que en el Vial 3, junto con la suspensión del Compuesto 47 en una cantidad correspondiente a 1400µg de Compuesto 47, 63mg de Manitol y 21 mg de sacarosa y se liofilizó el contenido. Los resultados asociados con el Vial 5 se indicaron en las figuras siguientes como "PLG/3MB Co-Lio Compuesto 47 100ug", "PLG/3MenB + Compuesto 47 100 ug", "PLG Co-lio 100 ug", "PLG CoLio_100ug", "BL_PLGA_4mpk" o "4mpk BL PLGA".
- Vial 6: Para una formulación de control, se añadió la suspensión de partículas formada en la Adsorción 4 (PLG sin Compuesto 47 encapsulado) a un vial en una cantidad igual al mismo contenido de PLG que en el Vial 3, junto con 63mg de Manitol y 21 mg de sacarosa y se liofilizó el contenido. Los resultados asociados con el Vial 6 se indicaron en las figuras siguientes como "PLG/3MB" "PLG/3MenB" o simplemente "PLG".

50 El contenido de humedad se determinó usando el procedimiento de titulación de Karl-Fischer y se midió que era <5% para todas las formulaciones liofilizadas.

Se usó el sistema Endosafe PTS (Charles River Labs) para determinar el contenido de endotoxina en las formulaciones liofilizadas. Todas las formulaciones tuvieron un nivel de endotoxina de < 1 UE/dosis o < 10 UE/ml (para un volumen de inmunización de 100 µl).

Ejemplo 200

55 Estudio en ratones *in vivo*-ensayo bactericida

Las formulaciones de PLG descritas anteriormente (viales 1-6) se reconstituyeron en 1,4ml de agua para inyección con mezclado suave. Se inyectaron 100µl de las formulaciones por cada ratón, correspondientes a 10µg de cada antígeno MenB y en el caso de las formulaciones que contenían Compuesto 47, 25µg o 100µg del adyuvante. Se

inmunizó por vía intramuscular a cada ratón (50 µl en dos sitios) en los días 0 y 14 y se les extrajo sangre en el día 28 y en el día 56.

Para los ratones a los que se inyectó antígeno MenB, se analizaron sueros agrupados para cada grupo para el ensayo bactericida frente a la cepa NZ98 de MenB 2 semanas después de la 2^a inmunización. Los resultados de este análisis se muestran en la Fig. 1.

Los grupos 1, 2 y 3 (desde la izquierda) corresponden al Compuesto 47 encapsulado con cargas al 1% y el 4% que suministraron dosis de Compuesto 47 de 25 y 100µg (viales 1-3). El grupo 4 es las partículas de PLG sin Compuesto 47 y es un control basal para las formulaciones de PLG (Vial 6). Los grupos 5 y 6 se refieren a las partículas de PLG formadas inicialmente con Compuesto 47 que se co-liofilizaron con la suspensión de Compuesto 47 (Viales 4 y 5).

Para los ratones a los que se inyectó antígeno MenB, también se analizaron sueros agrupados para cada grupo para el ensayo bactericida frente a la cepa NZ98 de MenB 6 semanas después de la 2^a inmunización. Los resultados de este análisis se muestran en la Fig. 2.

El grupo 1 es las partículas de PLG sin Compuesto 47 y es un control basal para las formulaciones de PLG (Vial 6). Los grupos 2, 3 y 4 corresponden al Compuesto 47 encapsulado con cargas al 1% y el 4% que suministraron dosis de Compuesto 47 de 25 y 100µg (viales 1-3). Los grupos 5 y 6 se refieren a las partículas de PLG formadas inicialmente con Compuesto 47 que se co-liofilizaron con la suspensión de Compuesto 47 (Viales 4 y 5).

Los resultados de las Fig. 1 y 2 muestran que el Compuesto 47 suministrado con PLG en forma encapsulada o co-liofilizada potencia significativamente la protección de los ratones inmunizados contra la cepa NZ98 evaluada. Los títulos determinados con formulaciones de PLG/Compuesto 47 aumentaron prácticamente 10 veces o más en comparación con el valor basal correspondiente.

Ejemplo 201

Estudio en ratones *in vivo*-perfil farmacocinético

Las formulaciones de PLG descritas anteriormente (viales 1-5) se reconstituyeron en 1,4ml de agua para inyección con mezclado suave. Se inmunizó una vez a los ratones por vía intramuscular, ya sea con 25µg de Compuesto 47, correspondiente a 1mg/kg (1mpk) de peso corporal o con 100 µg de Compuesto 47, correspondiente a 4mg/kg (4mpk) de peso corporal. Se recogieron muestras de suero, músculo y ganglio linfático (LN), se homogeneizaron y se analizaron en un sistema de CL-EM para el Compuesto 47 para determinar el perfil farmacocinético del adyuvante.

Se recogieron muestras de suero de los ratones inmunizados a diferentes intervalos de tiempo para estudiar la presencia sistémica de Compuesto 47 con una corta duración (hasta 7 horas), una duración intermedia (hasta 2 semanas) y una larga duración (hasta 30 días). Las Fig. 3-5 muestran los niveles de Compuesto 47 en suero con formulaciones de PLG que contenían Compuesto 47 encapsulado (Viales 1-3) o Compuesto 47 co-liofilizado (Viales 4-5) durante estos períodos de tiempo. Tal como puede observarse de las Fig. 3-5, se detectó un bajo nivel de Compuesto 47 (<1uM) con las diversas formulaciones de PLG en suero. Es deseable una baja exposición sistémica al Compuesto 47 con las formulaciones de PLG ya que sugieren una baja toxicidad sistémica asociada con el Compuesto 47 y consecuentemente, los bajos niveles sistémicos de citocinas inducidos por el Compuesto 47.

Se recogieron drenados de ganglios linfáticos de los ratones inmunizados a diferentes intervalos de tiempo (hasta 7 horas), se homogeneizaron y se analizaron usando el sistema de CL-EM. Los resultados se muestran en la Fig. 6. Como se observa en la Fig. 6, las formulaciones de PLG con Compuesto 47 encapsulado (Viales 1-3) dieron como resultado la localización del Compuesto 47 en los drenados de ganglios linfáticos a una concentración significativamente más elevada que la observada para el Compuesto 47 co-liofilizado (Viales 4-5). Estos resultados demuestran la capacidad de las formulaciones de PLG con Compuesto 47 encapsulado para transportar la carga de Compuesto 47 a los ganglios linfáticos.

Se recogieron muestras de músculos de los ratones inmunizados a diferentes intervalos de tiempo (hasta 4 semanas), se homogeneizaron y se analizaron usando el sistema de CL-EM. Los resultados se muestran en la Fig. 7.

Tal como puede observarse en la Fig. 7, las formulaciones de PLG con Compuesto 47 encapsulado (Viales 1-3) tendieron a retener el adyuvante en el sitio de inmunización, mientras que el Compuesto 47 co-liofilizado (Viales 4-5) no estaba presente a concentraciones significativas tras 1 semana. Estos resultados sugieren que las formulaciones de PLG con Compuesto 47 encapsulado son capaces de retener el adyuvante en el sitio de inmunización durante hasta 4 semanas y son eficaces para reducir la presencia sistémica de Compuesto 47.

Por comparación, se preparó una monodispersión de Compuesto 47 a 4mg/ml en una solución de carboximetilcelulosa al 0,5% p/v / Tween 80 al 0,5% p/v en agua estéril usando un homogeneizador de alta presión (Avestin Emulsiflux C-3). Se inmunizó a los ratones por vía intramuscular con 100 µg de Compuesto 47 para determinar el perfil farmacocinético del Compuesto 47 solo. Se recogieron muestras de suero en diversos instantes

(hasta 24 horas) y se analizaron como se ha descrito anteriormente. Los resultados se presentan en la Fig. 8. También se recogieron muestras de drenaje de nódulo linfático y de músculo a las 24 horas y se analizaron. Los resultados se presentan en la Fig. 9. Las Fig. 8 y 9 demuestran que el Compuesto 47 suministrado en forma de monodispersión se retiene en los músculos y en los ganglios linfáticos y se observó una baja exposición sistémica al Compuesto 47.

Las formulaciones de PLG descritas anteriormente (viales 1-6) se reconstituyeron en 1,4ml de agua para inyección con mezclado suave. Se inyectaron 100 μ l de las formulaciones por vía intramuscular por cada ratón. También se inyectó a los ratones por vía intramuscular con la monodispersión anteriormente descrita de Compuesto 47 a una dosis de 100 μ g de Compuesto 47.

10 Los niveles séricos de citocinas (mKC, MCP-1, IL-6, IL-10, IFNg e IL-5) se midieron tras 1, 3 y 24 horas usando un ELISA de tipo sándwich. Los resultados se presentan en las Fig. 10-15. Estos datos muestran bajas citocinas séricas y por consiguiente, una baja toxicidad sérica con el Compuesto 47 formulado en las partículas a base de PLG.

15 Por lo tanto, se desvelan nuevas composiciones y procedimientos para usar y producir las mismas. Aunque la presente invención se ha descrito por referencia a las realizaciones específicas de la misma, los expertos en la materia deben entender que pueden efectuarse diversos cambios y pueden sustituirse equivalentes sin apartarse del auténtico espíritu y ámbito de la invención.

Ejemplo 202

Formación y caracterización de nanopartículas de PLG

20 Procedimiento 1. Se sintetizaron micropartículas de PLG con Compuesto 47 encapsulado (también citado en el presente documento como CPD47) como se describe en el ejemplo 198. Para suministrar la dosis deseada de Compuesto 47, se usaron 15 mg de Compuesto 47, correspondientes a una carga al 2,5% p/p del compuesto. Despues de la síntesis de micropartículas, se adsorbió el antígeno MenB 287-953 (véase el ejemplo 199) sobre la superficie de las micropartículas (hasta una concentración final de ~0,1 mg/ml). Específicamente, se añadió 1 ml de 0,811 mg/ml de antígeno 287-953 a 6,7 ml de las micropartículas sintetizadas sin usar tampón de histidina, pH 5,5 durante una noche a 2-8°C. Esta formulación se denomina "PLG MP/CPD47".

25 Procedimiento 2. Se prepararon micropartículas de PLG en blanco para la evaluación *in vivo* usando la técnica de doble emulsión de agua en aceite en agua. M. Singh y col., J Pharm Sci 93: 273-82 (2004) y J. Kazzaz y col., J Control Release 67: 347-56 (2000). Brevemente, se homogeneizaron 2 ml de PBS en 10 ml de solución al 6% p/v de RG503 PLG (Boehringer Ingelheim) en dicloroetano a 24.000 rpm usando un homogeneizador IKA T-25. La emulsión primaria resultante se homogeneizó sobre hielo en 48 ml de agua que contenía 30 μ l de DSS al 1% p/v (correspondiente a DSS al 0,05% p/p en relación con el PLG) a 16.800 rpm durante 10 min. La emulsión se agitó a 1000 rpm durante 4 horas en una campana para humos químicos ventilada para evaporar el diclorometano. Las micropartículas se incubaron durante una noche a 2-8°C con la proteína 287-953 de MenB (hasta una concentración final de 0,1 mg/ml) usando tampón de histidina 10 mM, pH 5,5 para permitir la adsorción de proteína. 30 Específicamente, a 6,7 ml de las micropartículas sintetizadas se le añadieron 0,4 ml de tampón de histidina 200 mmol a pH 5,5 y 1 ml de 0,811 mg/ml de antígeno 287-953. Esta formulación se denomina "PLG MP".

35 Procedimiento 3. Se prepararon nanopartículas de PLG mediante el procedimiento de nanoprecipitación. Específicamente, se co-disolvieron 400 mg de RG503 PLG y 10 mg de Compuesto 47 en 10 ml de dimetilsulfóxido (DMSO). Para las nanopartículas de PLG en blanco, no se usó Compuesto 47. La mezcla de DMSO se añadió gota a gota a 8 ml de agua + 2 ml de PVA al 4% p/v con agitación a 1000 rpm. Se dializaron 12 ml de la suspensión resultante durante una noche para eliminar el DMSO a temperatura ambiente contra 2 l de agua usando una membrana Slide-a-lizer de 10 kDa (Thermo Scientific, Rockford, IL, EE. UU.). Se incubaron independientemente nanopartículas de PLG en blanco y nanopartículas de PLG con Compuesto 47 encapsulado con el antígeno 287-953 de MenB durante una noche a 2-8 °C (a una concentración final de 0,1 mg/ml) con tampón de Histidina 10 mM, pH 40 5,5 para permitir la adsorción de proteína. Específicamente, a 6,7 ml de las micropartículas sintetizadas se le añadieron 0,4 ml de tampón de histidina 200 mmol a pH 5,5 y 1 ml de 0,811 mg/ml de antígeno 287-953. La formulación que contenía Compuesto 47 encapsulado se denomina "PLG NP/CPD47". La formulación que contenía nanopartículas en blanco se denomina "PLG NP".

45 50 2 ml de micropartículas de PLG en blanco (denominadas "PLG MP") y nanopartículas de PLG en blanco (denominadas "PLG NP"), cada una con antígeno 287-953 adsorbido de los Procedimientos 2 y 3 anteriores, se añadieron independientemente con 125 μ l de 4 mg/ml de monodispersión de Compuesto 47 preparada en carboximetilcelulosa al 0,5% y Tween 80 al 0,5% usando un homogeneizador de alta presión. La formulación de micropartículas en blanco a la que se añadió el Compuesto 47 se denomina "PLG MP + CPD47 MD". La formulación de nanopartículas en blanco a la que se añadió el Compuesto 47 se denomina "PLG NP + CPD47 MD".

55 55 Como formulación comparativa, se añadieron 2 ml de micropartículas de PLG en blanco con antígeno 287-953 adsorbido del Procedimiento 2 anterior con 20 μ l de 10 mg/ml de CpG1826 (oligonucleótido de CpG, disponible de Invitrogen, San Diego, CA, EE. UU.) antes de la inmunización. Esta formulación se denomina "PLG MP + CpG1826".

También se preparó otra formulación comparativa que contenía 0,1 g/l del antígeno 287-953 (10 μ g del antígeno MenB por cada 100 μ l). Esta formulación se denomina "MenB solo".

Se preparó una formulación comparativa final que contenía el antígeno 287-953 y monodispersión de Compuesto 47 (descrita anteriormente). Esta formulación se denomina "CPD47".

- 5 Otra formulación comparativa, una vacuna de cinco componentes contra meningococo B (5CVMB), se preparó como se describe en S. Jacobsson y col., Vaccine 27:1579-1584 (2009) y M. M. Giuliani y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103(29):10834-10839 (2006). Esta vacuna de cinco componentes contiene la vacuna para OMV Nueva Zelanda (P. Oster y col., Vaccine 23(17-18):2191-2196 (2005)) y una mezcla de cinco antígenos derivados de genoma (GNA). Estos GNA se suministran en forma de una fusión entre la proteína de unión a factor H (fHbp; GNA1870) variante 1 (v. 1) y GNA2091, una fusión de GNA2132 y GNA1030 y A de adhesión a Neisseria (NadA; GNA1994). Esta formulación se denomina "3MenB/Alum/OMV".
- 10

Todas las formulaciones se prepararon en los dos días previos a la inmunización y se usaron sin liofilización. Las formulaciones de nanopartículas se caracterizaron como se ha descrito en los ejemplos 198 y 199 mediante RP-HPLC respecto del contenido de compuesto y la eficacia de encapsulación, el tamaño de partículas (las nanopartículas se midieron usando un instrumento Malvern Zetasizer 90ZS, Malvern Instruments, Worcestershire, Reino Unido; las micropartículas se midieron usando un medidor de partículas Horiba LA-930, Horiba Ltd., Kyoto, Japón), el contenido de endotoxina y la eficacia de adsorción de proteína (SDS-PAGE). Los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1:

	Endotoxina (UE/ml)	Tamaño de partícula (μ m)	Contenido de compuesto (μ g/ml)	Eficacia de adsorción de proteína (%)
PLG NP	1,43	190,0 nm/ PDI 0,045	N/A	> 70
PLG/CPD47 NP	2,41	200,1 nm/ PDI 0,215	287,2	> 70
PLG MP	0,942	D50 0,8030/ D90 1,1675	N/A	> 70
PLG/CPD47 MP	1,61	D50 0,8056/ D90 1,2755	316,4	> 70

- 20 Se inmunizó a cada ratón por vía intramuscular con las formulaciones anteriores (50 μ l en dos sitios, 100 μ l en total de formulación por cada ratón, correspondiente a 10 μ g del antígeno de MenB) en los días 0 y 14 y se les extrajo sangre en el día 28, como se describe en el ejemplo 200. Los títulos de SBA se midieron frente a la cepa NZ98 de *N. meningitidis*. Los resultados se muestran en la Fig. 18.

Ejemplo 203

- 25 Formulación y caracterización de partículas de PLG con Compuesto

Se encapsuló Compuesto 6A (véase el ejemplo 196), un compuesto de benzonaftiridina, a una carga del 1% p/p y el 4% p/p en micropartículas de RG503 PLG para suministro. (El Compuesto 6A tiene una solubilidad en agua de > 4mg/ml a pH 7 en forma de sal de sodio u < 0,4 mg/ml en forma de base). Específicamente, se añadieron 0 mg, 6 mg o 24 mg de la forma de base del Compuesto 6A (correspondiente a una carga del 0%, 1% y 4% de Compuesto 6A, respectivamente y se citó como la formulación al 0%, formulación de Compuesto 6A encapsulado al 1% y formulación de Compuesto 6A encapsulado al 4%, respectivamente) a 4 ml de diclorometano. La suspensión resultante de Compuesto 6A/diclorometano se sometió a ultrasonidos durante 10 min usando un dispositivo de ultrasonidos de baño para obtener una suspensión homogénea de fármaco (el Compuesto 6A no es soluble en diclorometano). Se disolvieron 600 mg de RG503 PLG en la suspensión de Compuesto 6A/diclorometano. Se añadió esta fase orgánica a 33 ml de agua que contenía DSS al 0,2% p/p (120 μ l de DSS al 1% p/v) y se homogeneizó durante 1 min a 24.000 rpm usando un homogeneizador IKA T-25. La emulsión se homogeneizó adicionalmente sobre hielo usando un homogeneizador Omni Macro a 12.900 rpm durante 5 min. La emulsión se agitó a 150 rpm en una campana para humos químicos ventilada para evaporar el diclorometano. La suspensión de partículas se filtró a través de un escurridor de 40 μ m para eliminar los agregados.

- 40 Basándose en la recuperación de compuesto, se incubó cada suspensión de partículas con proteína 287-953 de MenB a una concentración final de 0,1 mg/ml durante 2 horas a temperatura ambiente para permitir la adsorción de proteína. No se usó tampón para la adsorción de proteína. A continuación se muestran las especificaciones de diversas formulaciones.

- 5 Formulación al 0% (comparativa) (10 µg de proteína 287-953 por dosis). Se incubaron 33 ml de la formulación de micropartículas al 0% y 900 microlitros de 0,69 mg/ml de proteína 287-953 de MenB durante 2 horas con agitación a 1000 rpm, tras lo cual se añadieron 500 microlitros de PVA al 4% p/v. Esta composición se separó en 10 viales y se añadieron a cada vial 180 microlitros de manitol al 15% p/v y 60 microlitros de sacarosa al 15% p/v, seguido de liofilización. (Resultado: 6 dosis por vial, 10 µg de proteína 287-953 adsorbida por dosis).
- 10 Formulación al 0% con oligonucleótido de CpG (comparativa) (10 µg de proteína 287-953 por dosis, 25 µg de oligonucleótido de CpG por dosis). Se incubaron 17ml de la formulación de micropartículas al 0% y 450 microlitros de 0,69 mg/ml de proteína 287-953 de MenB durante 2 horas con agitación a 1000 rpm, tras lo cual se añadieron 250 microlitros de PVA al 4%. Esta composición se separó en 5 viales. Despues, se añadieron 15 microlitros de 10mg/ml de CpG 1826 (oligonucleótidos de CpG disponibles de Invivogen), 180 microlitros de manitol al 15% p/v y 60 microlitros de sacarosa al 15% p/v a cada vial, seguido de liofilización. (Resultado: 6 dosis por vial, 10 µg de proteína 287-953 adsorbida por dosis, 25 µg de oligonucleótido de CpG por dosis).
- 15 Formulación al 0% más Compuesto 6A co-liofilizado (10 µg de proteína 287-953 por dosis, 5 µg de Compuesto 6A por dosis). Se incubaron 17ml de la formulación de micropartículas al 0% y 450 microlitros de 0,69 mg/ml de proteína 287-953 de MenB durante 2 horas con agitación a 1000 rpm, tras lo cual se añadieron 250 microlitros de PVA al 4%, así como 30 microlitros de 5mg/ml de Compuesto 6A (en forma de sal de sodio). Esta composición se separó en 5 viales y se añadieron a cada vial 180 microlitros de manitol al 15% p/v y 60 microlitros de sacarosa al 15% p/v, seguido de liofilización. (Resultado: 6 dosis por vial, 10 µg de proteína 287-953 adsorbida por dosis, 5 µg de Compuesto 6A co-liofilizado por dosis).
- 20 Formulación al 0% más Compuesto 6A co-liofilizado (10 µg de proteína 287-953 por dosis, 25 µg de Compuesto 6A por dosis). Se incubaron 17ml de la formulación de micropartículas al 0% y 450 microlitros de 0,69 mg/ml de proteína 287-953 de MenB durante 2 horas con agitación a 1000 rpm, tras lo cual se añadieron 250 microlitros de PVA al 4%, así como 150 microlitros de 5mg/ml de Compuesto 6A (en forma de sal de sodio). Esta composición se separó en 5 viales y se añadieron a cada vial 180 microlitros de manitol al 15% p/v y 60 microlitros de sacarosa al 15% p/v, seguido de liofilización. (Resultado: 6 dosis por vial, 10 µg de proteína 287-953 adsorbida por dosis, 25 µg de Compuesto 6A co-liofilizado por dosis).
- 25 Formulación al 0% más Compuesto 6A co-liofilizado (10 µg de proteína 287-953 por dosis, 100 µg de Compuesto 6A por dosis). Se incubaron 33ml de la formulación de micropartículas al 0% y 900 microlitros de 0,69 mg/ml de proteína 287-953 de MenB durante 2 horas con agitación a 1000 rpm, tras lo cual se añadieron 500 microlitros de PVA al 4%, así como 1200 microlitros de 5mg/ml de Compuesto 6A (en forma de sal de sodio). Esta composición se separó en 10 viales y se añadieron a cada vial 180 microlitros de manitol al 15% p/v y 60 microlitros de sacarosa al 15% p/v, seguido de liofilización. (Resultado: 6 dosis por vial, 10 µg de proteína 287-953 adsorbida por dosis, 100 µg de Compuesto 6A co-liofilizado por dosis).
- 30 Formulación de Compuesto 6A encapsulado al 1% (10 µg de proteína 287-953 por dosis, 5 µg de Compuesto 6A por dosis): Se incubaron 3,6 ml de la formulación de micropartículas de Compuesto 6A encapsulado al 1% y 450 microlitros de 0,69 mg/ml de proteína 287-953 de MenB durante 2 horas con agitación a 1000 rpm, tras lo cual se añadieron 50 microlitros de PVA al 4% p/v. Esta composición se separó en 5 viales y se añadieron a cada vial 180 microlitros de manitol al 15% p/v y 60 microlitros de sacarosa al 15% p/v, seguido de liofilización. (Resultado: 6 dosis por vial, 10 µg de proteína 287-953 adsorbida por dosis, 5 µg de Compuesto 6A encapsulado por dosis).
- 35 Formulación de Compuesto 6A encapsulado al 1% (10 µg de proteína 287-953 por dosis, 25 µg de Compuesto 6A por dosis). Se incubaron 18 ml de la formulación de micropartículas de Compuesto 6A encapsulado al 1% y 450 microlitros de 0,69 mg/ml de proteína 287-953 de MenB durante 2 horas con agitación a 1000 rpm, tras lo cual se añadieron 250 microlitros de PVA al 4% p/v. Esta composición se separó en 5 viales y se añadieron a cada vial 180 microlitros de manitol al 15% p/v y 60 microlitros de sacarosa al 15% p/v, seguido de liofilización. (Resultado: 6 dosis por vial, 10 µg de proteína 287-953 adsorbida por dosis, 25 µg de Compuesto 6A encapsulado por dosis).
- 40 Formulación de Compuesto 6A encapsulado al 4% (10 µg de proteína 287-953 por dosis, 25 µg de Compuesto 6A por dosis): Se incubaron 6 ml de la formulación de micropartículas de Compuesto 6A encapsulado al 4% y 450 microlitros de 0,69 mg/ml de proteína 287-953 de MenB durante 2 horas con agitación a 1000 rpm, tras lo cual se añadieron 90 microlitros de PVA al 4% p/v. Esta composición se separó en 5 viales y se añadieron a cada vial 180 microlitros de manitol al 15% p/v y 60 microlitros de sacarosa al 15% p/v, seguido de liofilización. (Resultado: 6 dosis por vial, 10 µg de proteína 287-953 adsorbida por dosis, 25 µg de Compuesto 6A encapsulado por dosis).
- 45 Formulación de Compuesto 6A encapsulado al 4% (10 µg de proteína 287-953 por dosis, 100 µg de Compuesto 6A por dosis): Se incubaron 23 ml de la formulación de micropartículas de Compuesto 6A encapsulado al 4% y 450 microlitros de 0,69 mg/ml de proteína 287-953 de MenB durante 2 horas con agitación a 1000 rpm, tras lo cual se añadieron 350 microlitros de PVA al 4% p/v. Esta composición se separó en 5 viales y se añadieron a cada vial 180 microlitros de manitol al 15% p/v y 60 microlitros de sacarosa al 15% p/v, seguido de liofilización. (Resultado: 6 dosis por vial, 10 µg de proteína 287-953 adsorbida por dosis, 100 µg de Compuesto 6A encapsulado por dosis).

Las partículas liofilizadas (formulación al 0%, formulación de Compuesto 6A encapsulado al 1% y formulación de

Compuesto 6A encapsulado al 4%) se caracterizaron respecto de su tamaño de partículas usando un medidor de partículas Horiba LA-930, la endotoxina se evaluó usando el sistema PTS Endosafe de Charles River Laboratories, la eficacia de la encapsulación se evaluó usando RP-HPLC (véase el ejemplo 198) y la eficacia de adsorción de proteína se basó en la estimación de densidad en la SDS-PAGE (ejemplo 199). Los resultados se proporcionan en la tabla 2.

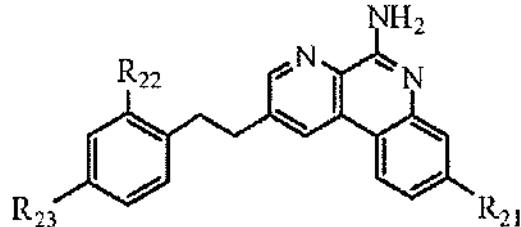
Tabla 2:

	Endotoxina (UE/ml)	Tamaño de partícula (µm) D50/ D90	Eficacia de encapsulación (%)	Recuperación de fármaco (%)	Adsorción de antígeno (%)
0% (Control)	< 2,50	0,86/1,40	N/A	N/A	> 50
1%	< 2,50	0,75/1,62	96,9	27,7	> 50
4%	< 2,50	0,51/14,40	97,7	14,7	> 50

Cada uno de los viales anteriores contiene 6 dosis y se reconstituye con 0,6 ml de agua para inyección en el momento de la inyección (100 µl por animal).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición inmunogénica que comprende (a) un primer antígeno, (b) partículas poliméricas que comprenden un polímero que es al menos parcialmente biodegradable y (c) un compuesto de benzonafiridina, en el que la benzonafiridina es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



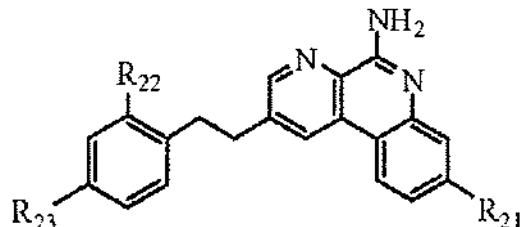
Fórmula (VIII)

en la que:

- 10 R²¹ es H, alquilo C₁-C₆, -C(R²⁵)₂OH, -L²¹R²⁵, -L²¹R²⁶, -L²²R²⁵, -L²²R²⁶, -OL²²R²⁵ u -OL²²R²⁶;
L²¹ es -C(O)- o -O-;
L²² es alquieno C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, arileno, heteroarileno o -((CR²⁴R²⁴)_pO)_q(CH₂)_r-, en los que el alquieno C₁-C₆ y el alquenileno C₂-C₆ de L²² se sustituyen opcionalmente con de 1 a 4 grupos fluoro;
cada L²³ se selecciona independientemente entre alquieno C₁-C₆ y -((CR²⁴R²⁴)_pO)_q(CH₂)_r-, en los que el alquieno C₁-C₆ de L²³ se sustituye opcionalmente con de 1 a 4 grupos fluoro;
- 15 L²⁴ es arileno o heteroarileno;
R²² es H o alquilo C₁-C₆;
R²³ se selecciona entre alquilo C₁-C₄, -L²³R²⁵, -L²¹R²⁵, -L²³R²⁷, -L²³L²⁴L³R²⁷, -L²³L²⁴R²⁵, -L²³L²⁴L²³R²⁵, -OL²³R²⁵, -OL²³R²⁷, -OL²³L²⁴R²⁷, -OL²⁸, -OL²³L²⁴R²⁵, -OL²³L²⁴L²³R²⁵ y -C(R²⁵)₂OH;
cada R²⁴ se selecciona independientemente entre H y flúor;
- 20 R²⁵ es -P(O)(OR²⁹)₂,
R²⁶ es -CF₂P(O)(OR²⁹)₂ o -C(O)OR³⁰,
R²⁷ es -CF₂P(O)(OR²⁹)₂ o -C(O)OR³⁰,
R²⁸ es H o alquilo C₁-C₄;
cada R²⁹ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;
- 25 R³⁰ es H o alquilo C₁-C₄;
cada p se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6 y
q es 1, 2, 3 o 4;
con la condición de que cuando R²³ sea alquilo C₁-C₄ u -OR²⁸, entonces R²¹ es -C(R²⁵)₂OH, -L²¹R²⁵, -L²¹R²⁶, -L²²R²⁵, -L²²R²⁶, -OL²²R²⁵ u -OL²²R²⁶, en los que R²⁶ es -CF₂P(O)(OR²⁹)₂ y R²⁷ es -CF₂P(O)(OR²⁹)₂.
- 30 2. La composición inmunogénica de la reivindicación 1, en la que dicho polímero biodegradable comprende un bloque de polímero seleccionado entre un bloque de poliestireno, un bloque de poliortoéster y un bloque de polianhídrido.
- 35 3. La composición inmunogénica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que dicho polímero biodegradable comprende un bloque de poliéster que se selecciona entre un bloque de poli(lactida), un bloque de poli(glicolida), un bloque de poli(lactida-co-glicolida) y un bloque de poli(épsilon-caprolactona).
- 40 4. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicho polímero biodegradable es un copolímero de bloque que comprende un bloque de polihidroxiácido y un bloque de polímero que no es un bloque de polihidroxiácido.
- 45 5. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que dicho polímero biodegradable es un copolímero de bloque que comprende un bloque de poli(lactida-co-glicolida) y un bloque de polietilenglicol.
6. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que las partículas poliméricas tienen una carga negativa o una carga positiva.
7. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que las partículas poliméricas se forman mediante un procedimiento de evaporación de disolvente o mediante un procedimiento de precipitación.
8. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el compuesto de benzonafiridina o el primer antígeno está presente en una cantidad en el intervalo del 0,05% al 25% p/p en relación con el contenido de polímero de las partículas poliméricas.

9. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que dicho compuesto de benzenaftiridina o el primer antígeno está establecido dentro de dichas partículas poliméricas.
10. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que dicho compuesto de benzenaftiridina o el primer antígeno se mezcla con dichas partículas poliméricas y después se co-liofiliza con dichas partículas poliméricas.
11. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que el primer antígeno se selecciona entre un antígeno que contiene polipéptido, un antígeno que contiene polisacárido y un antígeno que contiene polinucleótido.
12. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que el primer antígeno es un antígeno procedente de células tumorales.
13. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que el primer antígeno es un antígeno procedente de un organismo patógeno, opcionalmente en la que el organismo patógeno se selecciona entre un virus, una bacteria, un hongo y un parásito.
14. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que la composición comprende un agente crioprotector.
15. La composición inmunogénica de la reivindicación 1, en la que el compuesto se selecciona entre:
- 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol;
 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina;
 2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina;
- 20 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato de etilo;
 2-(4-(dimetilamino)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina y
 2-(4-metoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.
16. La composición inmunogénica de la reivindicación 1, en la que el compuesto se selecciona entre:
- 25 ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfónico;
 ácido 3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluoro-4-[fosfonobutoxi]-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico;
 ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico;
 ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfonetoxi)etoxi)etoxi)fenetil)benzol[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico;
 dihidrogenofosfato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenilo;
- 30 ácido (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metilfosfónico;
 ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluoropentilfosfónico;
 ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfónico;
 ácido 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfónico;
- 35 ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenil)-1,1-difluoroetilfosfónico;
 ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-oxoetilfosfónico;
 ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)vinilfosfónico;
- 40 ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etilfosfónico; ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1-fluorovinilfosfónico;
 ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenilfosfónico;
- 45 ácido 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carbonilfosfónico;
 ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(3-fosfonopropoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico;
 ácido (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(hidroxi)metilendifosfónico;
- 50 ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico;
 ácido (5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)(hidroxi)metilendifosfónico;
 ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfonetoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico;
 ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etilfosfónico;
- 55 ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexilfosfónico;
 ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorohexilfosfónico;
 ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)bencilfosfónico;
 ácido 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfónico; y
 ácido 2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)etilfosfónico.
17. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, que además comprende un segundo antígeno distinto al primer antígeno.
18. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en la que la composición inmunogénica es una composición inyectable.

19. Un procedimiento de producción de una composición de partículas poliméricas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 que comprende: (a) proporcionar una emulsión que comprende agua, disolvente orgánico, dicho polímero biodegradable y dicho compuesto de benzonaftridina y (b) eliminar le disolvente orgánico de la emulsión para formar dichas partículas poliméricas.
- 5 20. El procedimiento de la reivindicación 19, en el que el primer antígeno se adsorbe sobre dichas partículas poliméricas.
21. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en un procedimiento para generar una respuesta inmunológica en un sujeto vertebrado, que comprende administrar la composición inmunogénica a dicho sujeto vertebrado.
- 10 22. La composición inmunogénica de la reivindicación 21, en la que el primer antígeno procede de un organismo patógeno seleccionado entre un virus, una bacteria, un hongo y un parásito.
23. Un kit para preparar la composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, que comprende un primer recipiente que comprende dicho primer antígeno y un segundo recipiente que comprende dichas partículas poliméricas y dicho compuesto de benzonaftridina.
- 15 24. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en la que dicho polímero comprende un grupo terminal seleccionado entre un grupo terminal de carboxilo, un grupo terminal de éster de alquilo, un grupo terminal de amina, un grupo terminal de hidroxilo, un grupo terminal de tiol, un grupo terminal de succinimidilo y un grupo terminal de maleimida.
- 20 25. La composición inmunogénica de la reivindicación 24, en la que dicho polímero biodegradable comprende un bloque de polímero seleccionado entre un bloque de poliestireno, un bloque de policarbonato, un bloque de poliortoéster, un bloque de polianhídrido, un bloque de policianoaacrilato y un bloque de polifosfazina.
26. La composición inmunogénica de la reivindicación 24, en la que dicho polímero biodegradable comprende un bloque de poliéster que se selecciona entre un bloque de poli(lactida), un bloque de poli(glicolida) y un bloque de poli(lactida-co-glicolida).
- 25 27. Una composición inmunogénica que comprende (a) un primer antígeno, (b) partículas poliméricas que comprenden un polímero que comprende un bloque polimérico biodegradable y un bloque polimérico hidrófilo y (c) un compuesto de benzonaftridina, en el que la benzonaftridina es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



30 Fórmula (VIII)

en la que:

- R²¹ es H, alquilo C₁-C₆, -C(R²⁵)₂OH, -L²¹R²⁵, -L²¹R²⁶, -L²²R²⁵, -L²²R²⁶, -OL²²R²⁵ u -OL²²R²⁶;
 L²¹ es -C(O)- o -O-;
 L²² es alquíleno C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, aríleno, heteroaríleno o -((CR²⁴R²⁴)_pO)_q(CH₂)_r-, en los que el alquíleno C₁-C₆ y el alquenileno C₂-C₆ de L²² se sustituyen opcionalmente con de 1 a 4 grupos fluoro; cada L²³ se selecciona independientemente entre alquíleno C₁-C₆ y -((CR²⁴R²⁴)_pO)_q(CH₂)_r-, en los que el alquíleno C₁-C₆ de L²³ se sustituye opcionalmente con de 1 a 4 grupos fluoro;
 L²⁴ es aríleno o heteroaríleno;
 R²² es H o alquilo C₁-C₆;
- 35 R²³ se selecciona entre alquilo C₁-C₄, -L²³R²⁵, -L²¹R²⁵, -L²³R²⁷, -L²³L²⁴L³R²⁷, -L²³L²⁴R²⁵, -L²³L²⁴L²³R²⁵, -OL²³R²⁵, -OL²³R²⁷, -OL²³L²⁴R²⁷, -OL²³L²³R²⁷, -OR²⁸, -OL²³L²⁴R²⁵, -OL²³L²⁴L²³R²⁵ y -C(R²⁵)₂OH; cada R²⁴ se selecciona independientemente entre H y flúor;
- 40 R²⁵ es -P(O)(OR²⁹)₂,
 R²⁶ es -CF₂P(O)(OR²⁹)₂ o -C(O)OR³⁰,
 R²⁷ es -CF₂P(O)(OR²⁹)₂ o -C(O)OR³⁰,
 R²⁸ es H o alquilo C₁-C₄;
- 45 cada R²⁹ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;
 R³⁰ es H o alquilo C₁-C₄;

cada p se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y q es 1, 2, 3 o 4; con la condición de que cuando R²³ sea alquilo C₁-C₄ u -OR²⁸, entonces R²¹ es -C(R²⁵)₂OH, -L²¹R²⁵, -L²¹R²⁶, -L²²R²⁵, -L²²R²⁶, -OL²²R²⁵ u -OL²²R²⁶, en los que R²⁶ es -CF₂P(O)(OR²⁹)₂ y R²⁷ es -CF₂P(O)(OR²⁹)₂.

- 5 28. La composición inmunogénica de la reivindicación 27, en la que dicho bloque de polímero biodegradable se selecciona entre un bloque de poliéster, un bloque de policarbonato, un bloque de poliortoéster, un bloque de polianhídrido, un bloque de policianoacrilato y un bloque de polifosfazina.
- 10 29. La composición inmunogénica de la reivindicación 27 o la reivindicación 28, en la que dicho bloque de polímero hidrófilo se selecciona entre un bloque de óxido de polietileno, un bloque de óxido de polipropileno, un bloque de alcohol polivinílico, un bloque de polivinilpirrolidona, un bloque de polí(ácido acrílico), un bloque de polí(ácido metacrílico) y un bloque de polí(aminoácido).
- 15 30. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 27-29, en la que dicho bloque de polímero hidrófilo se selecciona entre un bloque de polímero cargado positivamente y un bloque de polímero cargado negativamente.
31. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 27-30, en la que dicho bloque de polímero hidrófilo se selecciona entre un bloque de polí(ácido carboxílico) y un bloque de poliamina.

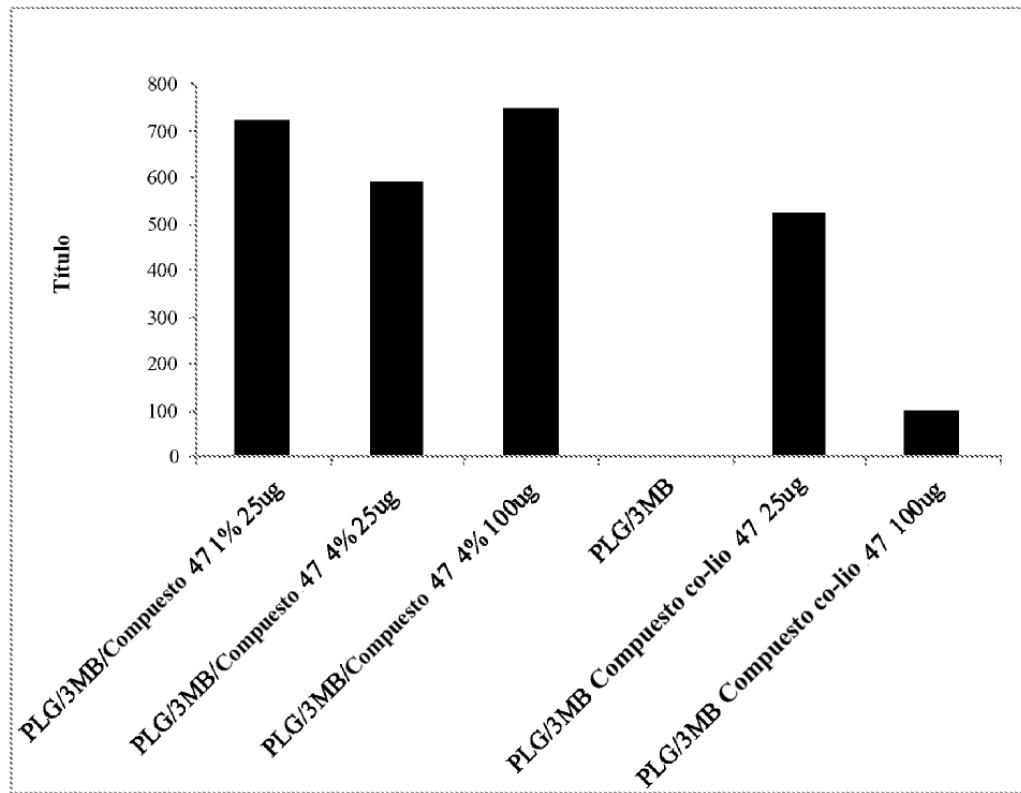


Fig. 1

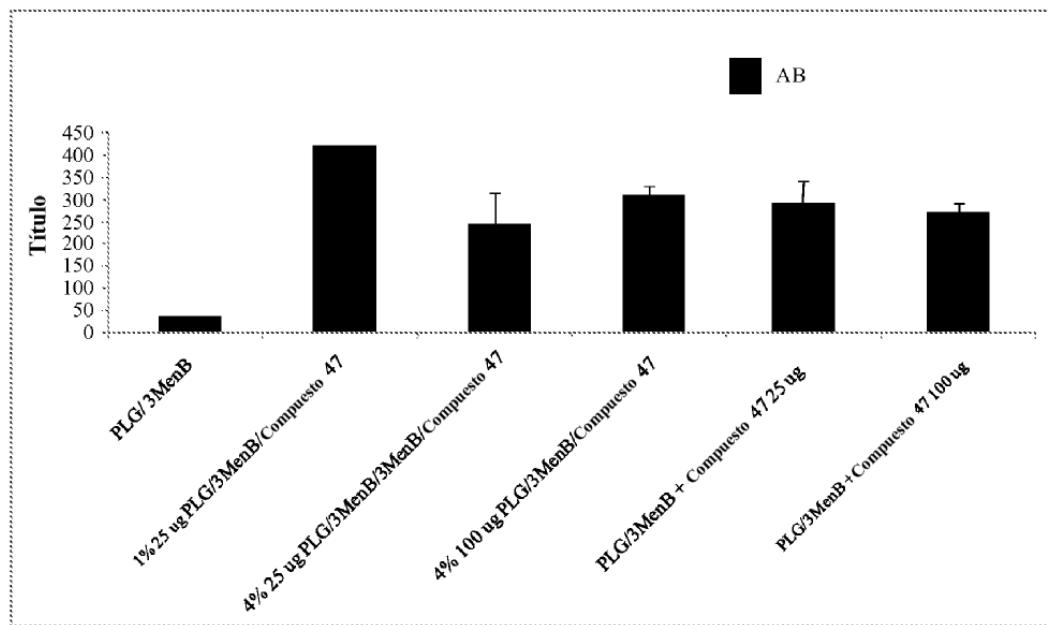


Fig. 2

ES 2 658 863 T3

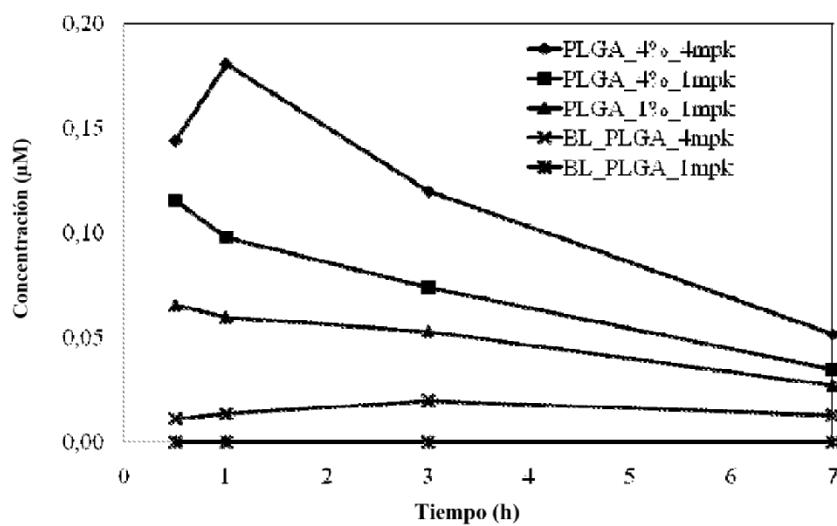


Fig. 3

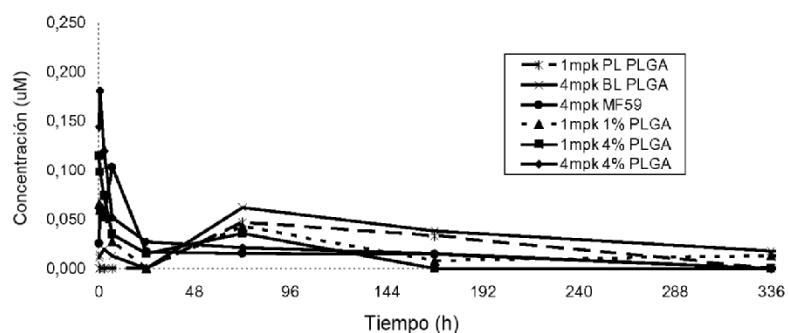


Fig. 4

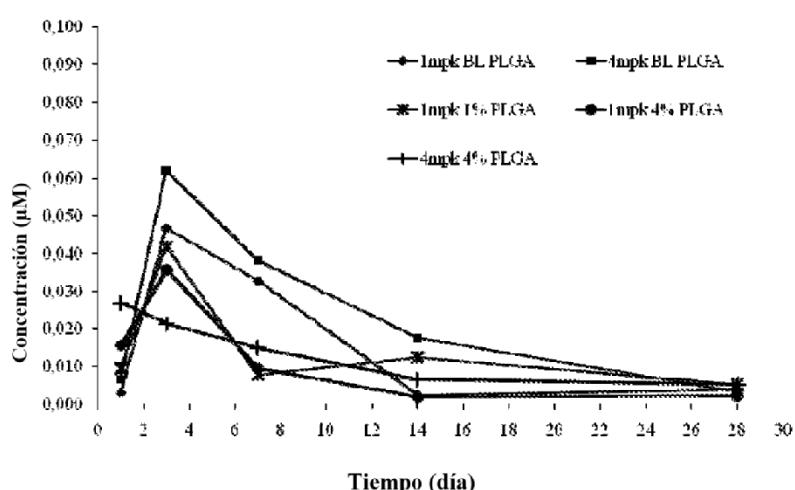


Fig. 5

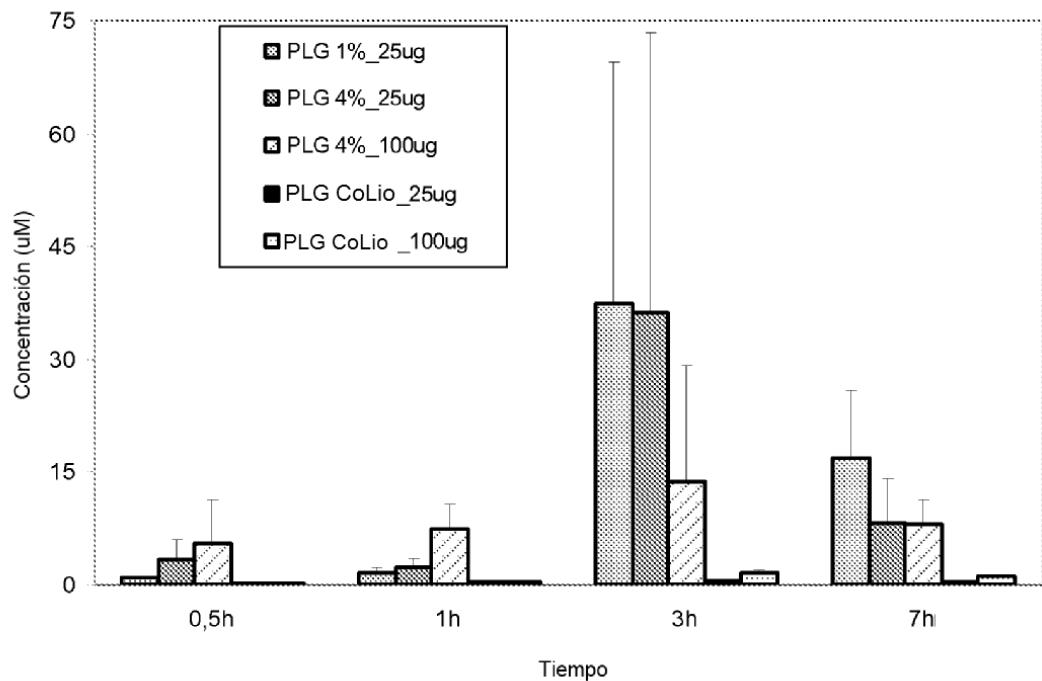


Fig. 6

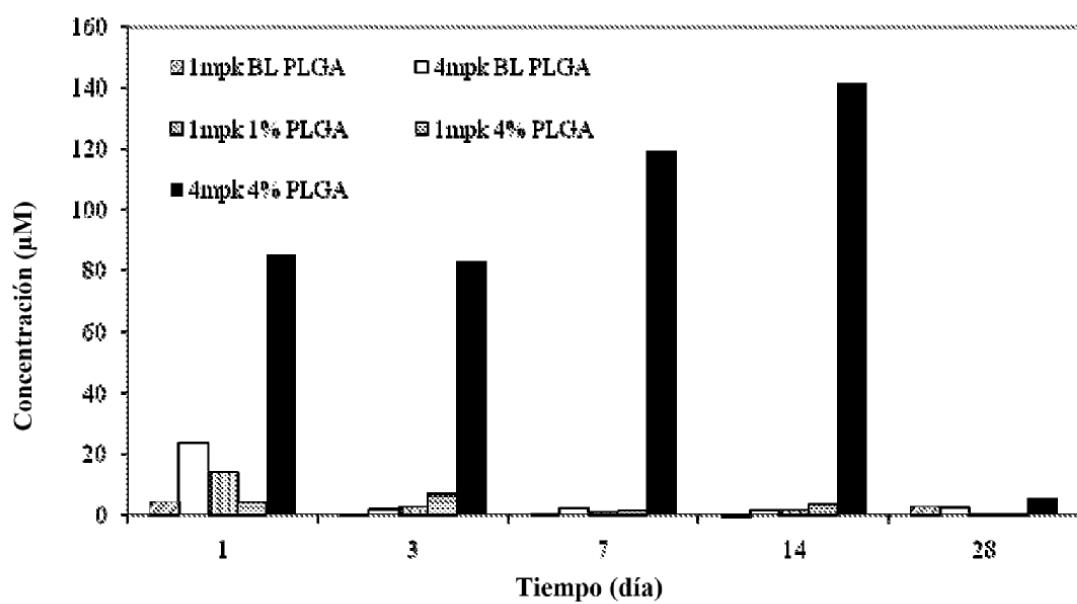


Fig. 7

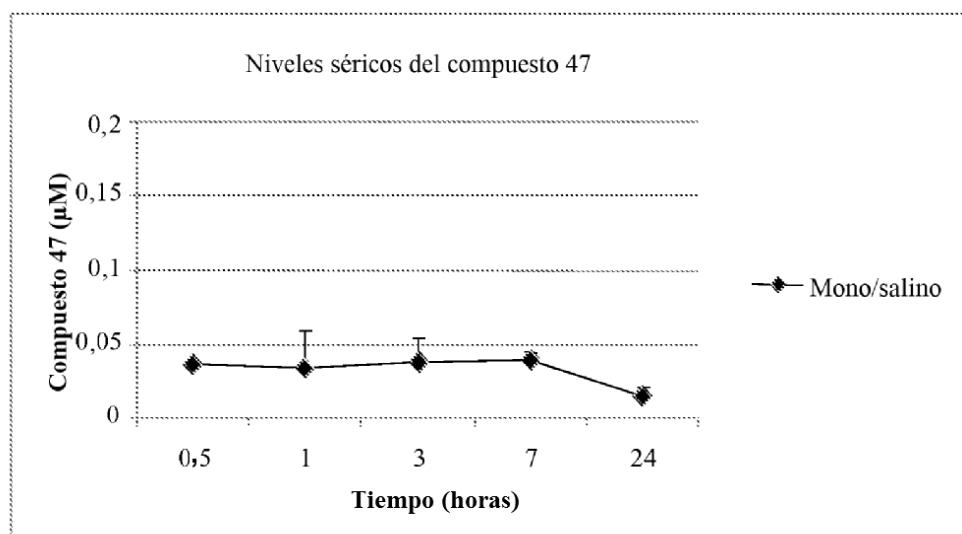


Fig. 8

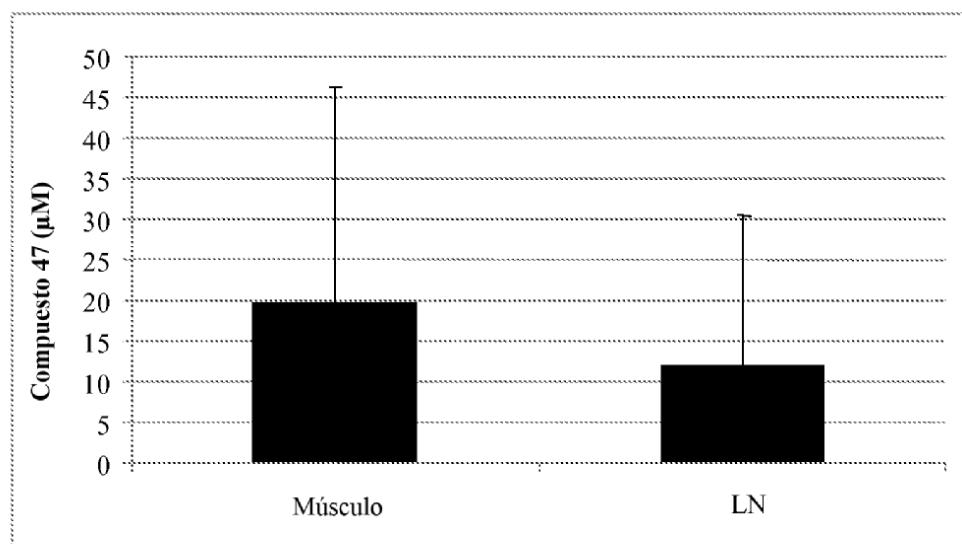


Fig. 9

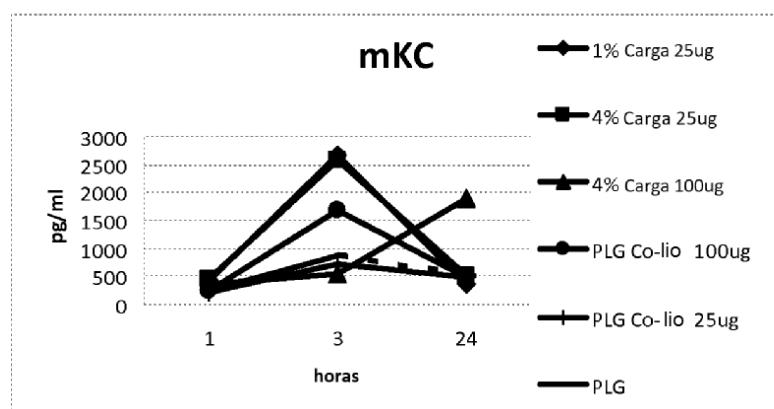


Fig. 10

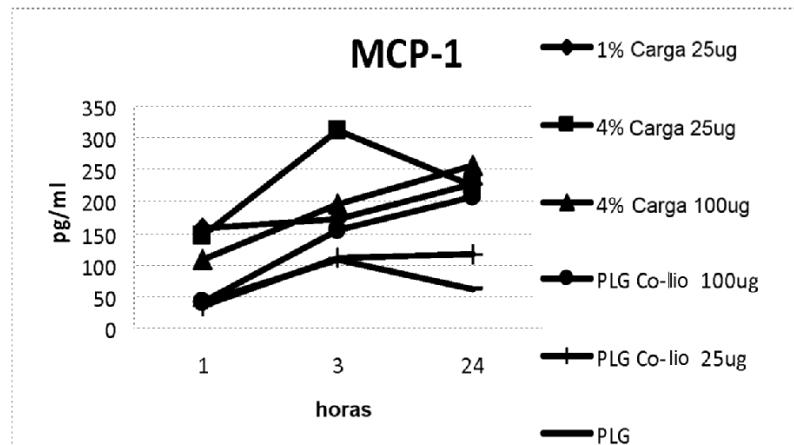


Fig. 11

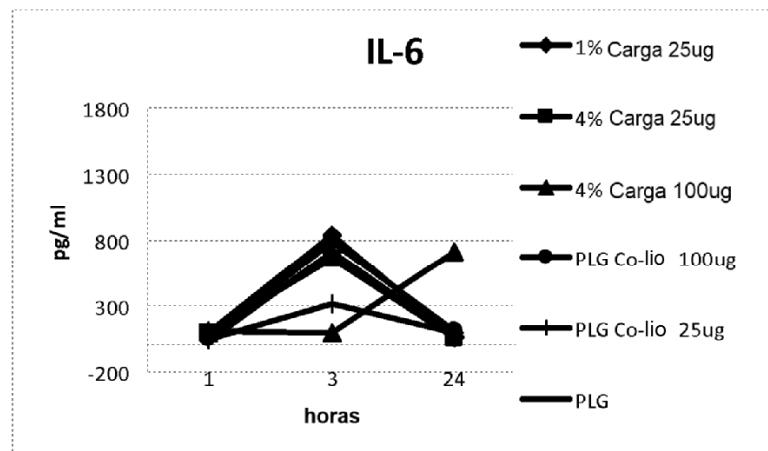


Fig. 12

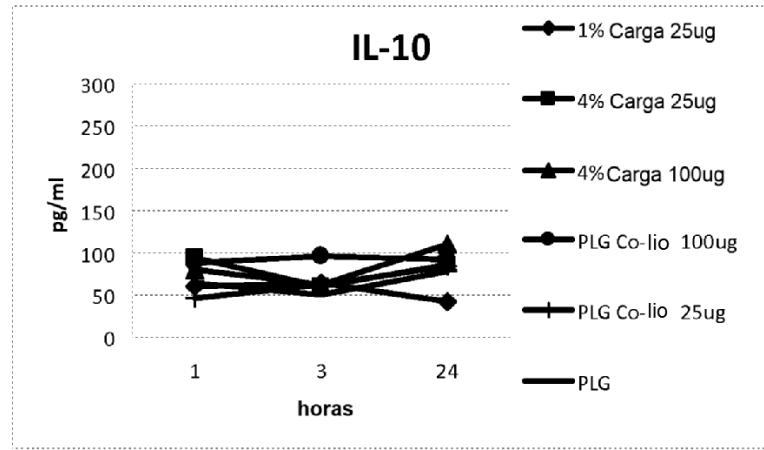


Fig. 13

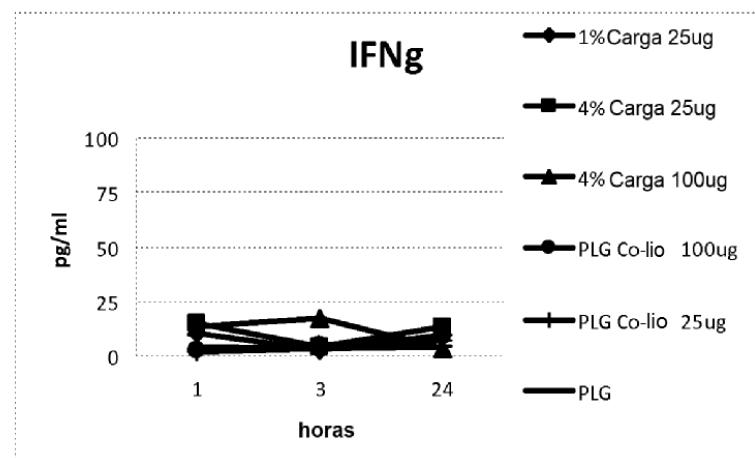


Fig. 14

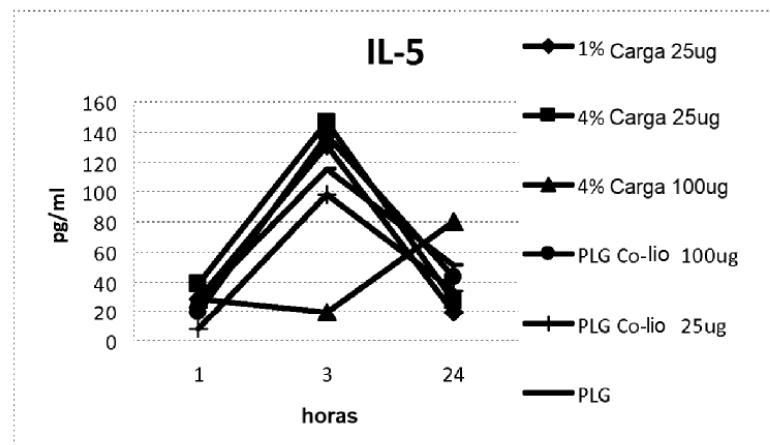


Fig. 15

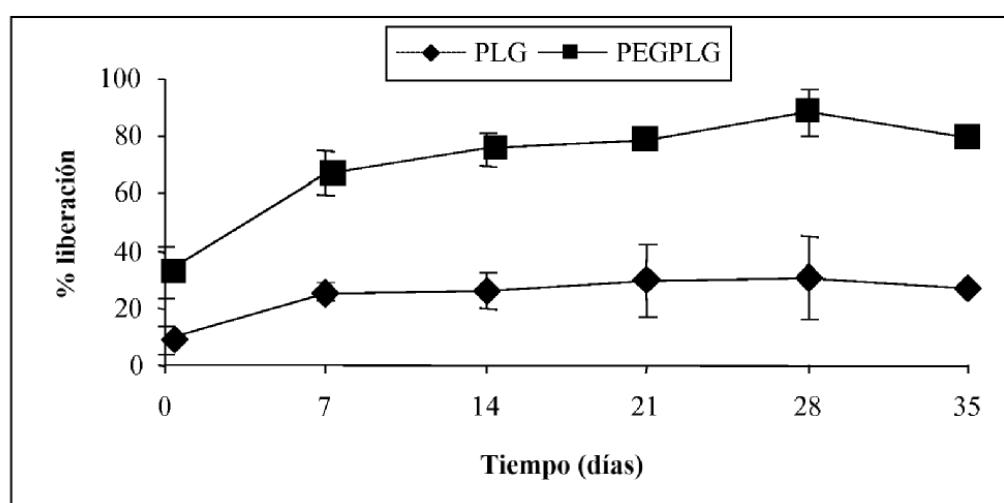


Fig. 16

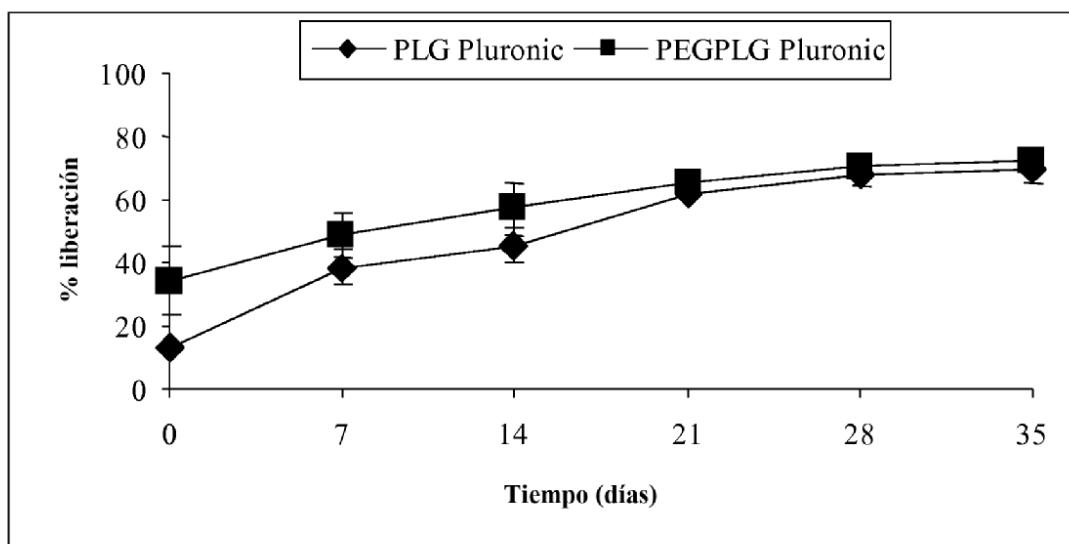


Fig. 17

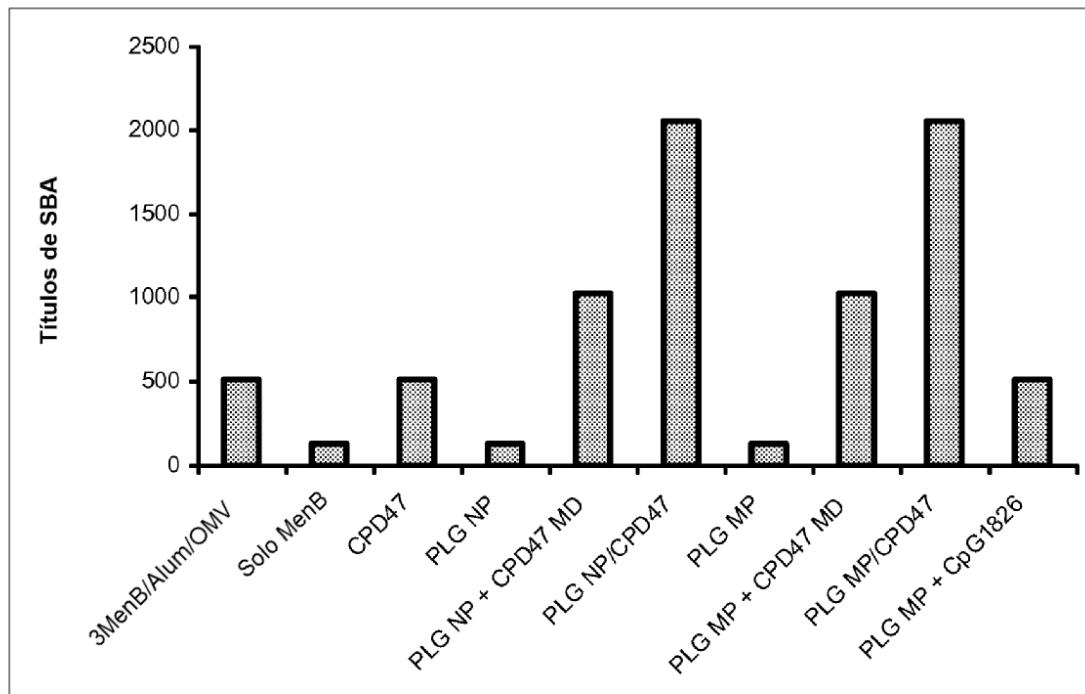


Fig. 18.