

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 049**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2010 PCT/EP2010/007743**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2011 WO11095196**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10794897 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2531500**

54 Título: **Derivados de heteroaril-[1,8]naftiridina**

30 Prioridad:

05.02.2010 EP 10001251

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

09.05.2018

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**JONCZYK, ALFRED;
DORSCH, DIETER;
HOELZEMANN, GUENTER;
AMENDT, CHRISTIANE y
ZENKE, FRANK**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 667 049 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de heteroaril-[1,8]naftiridina

La presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos en los que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por proteínas que consumen ATP, como las quinasas, desempeñan una función, especialmente en inhibidores de receptores quinasa de TGF-beta. También son objeto de la invención composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y los compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades inducidas por quinasas.

Se conocen muchas clases de proteínas a las que se une el ATP y que utilizan su energía para realizar cambios conformacionales, fosforilar sustratos e iniciar cascadas de señalización, como quinasas, fosfatasa, chaperonas o isomerasas. Con herramientas y técnicas específicas se pueden enriquecer proteínas de unión a ATP.

En una lista parcial de la gran familia de proteína quinasas, dividida en subfamilias de tirosina quinasas y serina treonina quinasas, se incluyen cAbl, Akt, ALK, ALK1 y los miembros de su familia como ALK1 y ALK5, Axl, Aurora A y B, Btk, Dyrk2, EGFR, Erk, receptores de efrina como EphA2, FAK, receptores de FGF como FGFR3, receptor de insulina IR y receptor del factor de crecimiento insulínico IGF1R, IKK2, Jak2, JNK3, cKit, LimK, receptores 1, 2 y 3 de VEGF, Mek1, Met, P70s6K, PDGFR, PDK1, PI3K, Plk1, PKD1, bRaf, RSK1, Src y los miembros de su familia, TAK1, Trk A, B, C y Zap70. Las diferentes quinasas se pueden describir con varios sinónimos bien conocidos por los expertos en la materia y accesibles en bases de datos como Kinweb, en las que se encuentran informes de genes y proteínas con nombres alternativos, clasificación, notación génica, secuencia y estructura génica, así como enlaces a la información de la estructura 3D del banco de datos de proteínas. De forma similar, el servidor de proteómica proporcionará acceso a mucha información y herramientas de análisis y predicción para genes y proteínas, incluidas las quinasas.

Como parte mecanicista de los rasgos característicos del cáncer, las Ser/Thr quinasas y los receptores tirosina quinasas (RTK) son enzimas fosforilantes esenciales en la señalización celular. El ciclo celular, la supervivencia, la proliferación y la muerte de las células son procesos celulares regulados por la señalización celular que permiten a los tejidos crecer, regenerarse y conseguir la homeostasis, o remitir. Algunas quinasas, por tanto, son excelentes dianas para terapia en mamíferos.

Entre las diferentes familias de quinasas que forman parte del quinoma humano, el receptor tirosina quinasa KDR, también conocido como receptor 2 de VEGF, puede estimular la supervivencia y proliferación de las células endoteliales cuando se une a su ligando extracelular VEGF. La unión del ligando puede desencadenar episodios de fosforilación intracelular, una cascada de señalización y finalmente la proliferación. Se ha intentado la inhibición de esta señalización mediada por KDR con varias terapias.

Otras quinasas y ligandos importantes para la función de las células endoteliales son la quinasa TIE2 y las angiopoyetinas, el receptor de PDGF y el PDGF, así como el PIGF, el receptor quinasa de efrina y las efrinas, especialmente EphB4 y la efrina B2. Además, el ligando TGFβ y su receptor TGFβR, es decir, Alk1/Alk5, tiene un papel importante en el mantenimiento de la integridad vascular. A través de la unión al receptor de TGFβ de tipo II, el TGFβ puede activar dos tipos distintos de receptores de tipo I en las células endoteliales, esto es, ALK1 restringido a células endoteliales (CE) y ALK5 de expresión más amplia, con efectos opuestos sobre el comportamiento de las CE. ALK1 estimula la proliferación y la migración de las CE a través de los factores de transcripción Smad 1/5; ALK5 inhibe estas funciones a través de los factores de transcripción Smad 2/3. Un ejemplo de inhibidor de la quinasa ALK5 que facilita la proliferación y la formación de láminas de CE es SB-431542. La inhibición de la unión al ligando podría ser una estrategia adicional para modular la señalización del receptor de TGFβ también en la angiogénesis. Esto se demostró con dos péptidos y también se describió para los receptores de TGFβ solubles TβR-Fc. El uso de anticuerpos anti-TGFβ, e incluso de un bloqueante de TGFβ, podrían ser otra estrategia para inhibir la señalización mediada por TGFβ.

Las proteínas TGFβ comprenden una familia de proteínas diméricas conservadas con un peso molecular de ~25 kDa que se expresan de forma ubicua y se secretan en una forma inactiva. La proteólisis local en respuesta a los estímulos apropiados da lugar a ligandos TGFβ activos. La señalización mediada por TGFβ está implicada en numerosas afecciones y enfermedades, como el cáncer, trastornos cardiovasculares, óseos, del SNC, del SNP, inflamatorios y neurodegenerativos.

En las células epiteliales, el TGFβ inhibe la proliferación celular. La transición de células epiteliales normales a células de carcinoma va acompañada por la regulación por disminución de la respuesta de inhibición del crecimiento a TGFβ, lo que permite que las células escapen a las actividades supresoras tumorales autocrinas de la señalización mediada por TGFβ. La mayor producción de TGFβ por las células del carcinoma contribuye al comportamiento invasivo y metastásico de las células cancerosas. El TGFβ puede inducir una transición epitelio-mesenquimal (TEM) que permite

a las células hacerse invasivas y con capacidad de migración. Además, la mayor producción de TGF β ejerce efectos sobre el estroma y las células inmunes para proporcionar un microentorno favorable para la progresión del cáncer. Las proteínas TGF β envían señales a través de los receptores quinasas T β R-I/II y sus sustratos Smad, pero también pueden enviar señales independientes de las proteínas Smad, como a través de MAP quinasas ERK, quinasa PI3, GTPasas de tipo Rho, proteína fosfatasa 2A y Par6. Las quinasas T β R de tipo I activadas favorecen la supervivencia de las células y pueden acelerar la progresión de células patológicas.

Los receptores de TGF β de tipo I y II (T β R I, T β R II) son serina/treonina quinasas intracelulares con un único dominio transmembrana que presentan receptores de unión al ligando extracelular (TGF β). La señalización intracelular se lleva a cabo a través de la autofosforilación, transfosforilación y fosforilación de sustratos que conducen a la modulación de la expresión del gen diana. La clonación y la organización genómica de las proteínas T β R son bien conocidas. Las secuencias de T β R están depositadas en www.uniprot.org como TGFR1_human con el número de acceso P36897 y como TGF β R2_human con el número de acceso P37173. A nivel de proteína se ha descrito que el T β R de tipo I contiene una región rica en Gly y Ser (dominio GS) que precede al dominio receptor quinasa. El T β R II, en su estado autofosforilado, es una quinasa constitutivamente activa que se une al receptor de tipo I y lo fosforila en el dominio GS.

El receptor T β R, un complejo tetramérico (activado) de dos unidades T β R I y dos unidades T β R II unido al ligando TGF β , es capaz de fosforilar las proteínas Smad (Smad 2 y Smad 3) en sus motivos C-terminales SXS como sustratos que a su vez se unen a/por Smad 4 para ser translocadas al núcleo celular, donde modulan los genes sensibles a TGF β . Se conocen los diferentes dominios que regulan la formación de complejos homoméricos o heteroméricos entre los T β R de tipo I y de tipo II. Las mutaciones en el dominio GS de T β R I pueden ser de activación constitutiva. Se encontró que las mutaciones K232R para el T β R de tipo I y K277R para el tipo II eran mutaciones de inactivación de quinasa. Las mutaciones de inactivación o atenuación en los genes de T β R de tipo I y de tipo II se encuentran en diversos cánceres. Además, la señalización de los T β R se regula mediante mecanismos de fosforilación y desfosforilación, ubiquitinilación y sumoilación, así como por endocitosis y mediante la liberación de ectodominios mediada por TACE de los receptores TACE de tipo I, pero no de los de tipo II, también conocida como ADAM-17, lo que media en la liberación de citoquinas, receptores de factores de crecimiento y proteínas de adhesión que tienen una alta expresión en cánceres.

Se ha descrito la estructura cocrystalina mediante rayos X del T β R I y de FKBP12 y se ha discutido el proceso de activación de quinasas. De momento se pueden encontrar varias estructuras cristalinas en la base de datos PDB: 1B6C, 1IAS, 1PY5, 1RW8, 1VJY, 2PJY y un modelo 1TBI. Para T β R II solo se han hecho públicos los estudios de rayos X del dominio extracelular de unión al ligando: 1KTZ, 1M9Z y 1PLO (RMN), pero de ninguno de los dominios quinasa.

En la transducción de la señal de TGF β están implicadas las proteínas Smad, los únicos sustratos de los receptores quinasas T β R de tipo I. El genoma humano codifica ocho proteínas Smad de tres subfamilias (R-, Co- e I-Smad), que se expresan de forma ubicua durante el desarrollo y en tejido adulto. Las proteínas Smad no solo son fosforiladas por los receptores quinasas TGF β de tipo I, sino que además son reguladas mediante oligomerización, ubiquitinilación y degradación, y translocación nucleoplasmática.

Se sabe que la liberación de VEGF se regula mediante ALK1 y ALK5, mientras que TGF β potencia la expresión de VEGF y BMP-9 la suprime.

Los estudios con isoformas truncadas de ALK4 sugieren la implicación de esta quinasa de tipo I en el crecimiento y el desarrollo de tumores de la pituitaria, mediante una inhibición negativa dominante de la señalización de la activina. Los estudios de la ventana espaciotemporal de la función de ALK4 en el desarrollo embrionario, regulación de la inducción del mesodermo, formación de la línea primitiva, gastrulación, formación del eje primitivo y determinación del eje izquierdo-derecho continúan sin aclarar el papel de ALK4 en adultos.

En un cribado a gran escala de candidatos humanos se encontró que los alelos ALK2 negativos dominantes se asocian con cardiopatía congénita, como el desarrollo inapropiado del tabique auriculoventricular.

ALK1 se une a T β R-II y a endoglina/CD105/T β R-III y fosforila SMAD-1 y 5. Se ha demostrado el papel de la endoglina, especialmente en la modulación diferencial de la señalización de TGF β por medio de dos variantes, L- y S-endoglina. ALK1 actúa en la remodelación vascular y, junto con ALK5, en el equilibrio del estado de activación del endotelio en tejido inflamado, en heridas y en tumores. ALK1 se expresa en pulmón, placenta y otros tejidos muy vascularizados, y se encuentra selectivamente en CE. Asimismo, se ha detectado ALK1 en las neuronas.

La pérdida de expresión de T β R de tipo II se correlaciona con un grado tumoral alto en carcinomas de mama humanos, lo que indica su contribución a la progresión del cáncer de mama. El crecimiento tumoral se puede caracterizar por un crecimiento celular desregulado, es decir, autónomo debido a la alteración de la señalización de RTK por mutaciones

u otras alteraciones genéticas. De los 32 000 genes codificadores humanos que están implicados en la transducción de señales, más de 520 proteína quinasas y 130 proteína fosfatasa ejercen un control fuerte y reversible sobre la fosforilación de proteínas. Se encuentra selectividad por la fosforilación de tirosina y serina/treonina. Se conocen más de 90 genes de proteína tirosina quinasas (PTK) en el genoma humano, más de 50 codifican receptores proteína
 5 tirosina quinasa (RPTK) transmembrana distribuidas en 20 subfamilias y 32 codifican PTK no receptores, citoplasmáticas distribuidas en 10 subfamilias. Por ejemplo, Trk A tiene una función importante en los carcinomas de tiroides y en neuroblastomas, EphB2 y B4 se sobreexpresan en carcinomas y Axl y Lck se sobreexpresan en la leucemia.

Se hizo una revisión de los inhibidores de TGF β para el tratamiento del cáncer. Existen indicaciones y patologías
 10 adicionales, dirigidas de forma indirecta al cáncer, curación de heridas e inflamación a través de la antiangiogénesis, formación, estabilización, mantenimiento y regresión de vasos sanguíneos.

La angiogénesis, que es el desarrollo de nuevos vasos a partir de vasos preexistentes, es crítica en el desarrollo vascular durante la embriogénesis, organogénesis y curación de heridas. Además de esos procesos fisiológicos, la angiogénesis es importante para el crecimiento tumoral, metástasis e inflamación, dando lugar a enfermedades como
 15 tumores de mama, cuello uterino, endometrio, ovario, pulmón, bronquios, hígado, riñón, piel, cavidad bucal y faringe, próstata, páncreas, vejiga urinaria, células sanguíneas, colon, recto, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, cuyos ejemplos pueden ser cáncer de mama, cáncer colorrectal, gliomas, linfomas, etc., y de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide y psoriasis, o enfermedades oculares, como degeneración macular y retinopatía diabética. Recientemente se han discutido los mecanismos moleculares de la formación de vasos sanguíneos y el
 20 cambio angiogénico en la oncogénesis. El patrón vascular está regulado por receptores tirosina quinasa Eph y por ligandos de efrina, por ejemplo, la señalización mediada por efrina-B2 a través de Eph B4 y Eph B1. Eph B4 controla la morfogénesis vascular durante la angiogénesis posnatal. La maduración de la vasculatura en desarrollo, formada mediante angiogénesis o vasculogénesis, requiere células parietales (pericitos, células de músculo liso), generación de matriz extracelular y especialización de la pared vascular para soporte estructural y regulación de la función de los
 25 vasos. En la regulación de estos procesos y en la interacción entre las células endoteliales y sus células parietales intervienen varias parejas ligando quinasa, como VEGF/VEGFR1, VEGFR2, Efrina B2/EphB4, PDGFR/PDGFR β , angiopoyetinas/TIE2, TGF β /TGF β R-ALK1/ALK5. El ensamblaje, formación de capilares, germinación, estabilización y desestabilización, e incluso regresión, de los vasos están regulados por una función de equilibrio de estas quinasas y ligandos. La linfangiogénesis se regula a través del receptor 3 de VEGF y sus ligandos VEGF C y D, así como de TIE2
 30 y sus ligandos, las angiopoyetinas 1 y 2. La inhibición de la señalización de VEGFR3 y/o TIE2 y por tanto, la inhibición de la formación de vasos linfáticos pueden ser un medio de detener la metástasis de células tumorales. El conjunto de la información sobre la vascularización patológica ha llevado a asumir que la inhibición de la angiogénesis es una estrategia prometedora para el tratamiento del cáncer y de otros trastornos.

La importancia de los receptores de TGF β para los procesos angiogénicos se conoce gracias a ratones que no
 35 expresan Alk1, endoglin, Alk5 y T β RII, exhibiendo todos ellos un fenotipo embrionario mortal debido a defectos vasculares. Además, los ligandos de TGF β en las CE son capaces de estimular dos vías, con la fosforilación de Smad 1/5/8 posterior a Alk1 y la fosforilación de Smad2/3 posterior a Alk5. Ambas vías se cruzan entre sí. Los ratones con mutación dirigida en Alk5 que presentan mutaciones en el lazo L45 muestran una activación defectuosa de Smad. En las CE, ALK1 actúa de antagonista de la señalización mediada por TGF β /Alk5.

TGF β se presenta en al menos cinco isoformas (TGF β 1-5) que no están relacionadas con TGFA, siendo TGF β 1 la
 40 forma más frecuente. TGF β es un regulador ubicuo y esencial de los procesos celulares y fisiológicos que incluyen proliferación, diferenciación, migración, supervivencia celular, angiogénesis e inmunovigilancia.

Puesto que las células cancerosas expresan antígenos específicos del tumor, normalmente estas serían reconocidas
 45 por el sistema inmunológico y destruidas. Durante la oncogénesis, las células cancerosas adquieren la capacidad de evadirse de esta inmunovigilancia mediante múltiples mecanismos. Un mecanismo importante es la inmunodepresión mediada por células cancerosas mediante la secreción de TGF β , una potente citoquina inmunodepresora. El TGF β tiene la capacidad de pasar de ser un supresor tumoral a ser un promotor tumoral y factor prometastático. La función de TGF β se transmite a través de un complejo receptor tetramérico compuesto por dos grupos de receptores serina-
 50 treonina quinasa transmembrana denominados receptores de tipo I y de tipo II, que se activan tras su unión a los miembros de la superfamilia TGF β de ligandos, que se dividen en dos grupos, las ramas TGF β /activina y BMP/GDF. TGF β 1, 2 y 3 pertenecen a la rama TGF β /activina de ligandos. Estos episodios de unión especifican las respuestas posteriores que se regulan de forma diferente en diferentes tipos de células.

La importancia de los fibroblastos en la interacción epitelio-mesenquimal en la piel durante la cicatrización se evidenció
 55 a través de una delección posnatal inducible de TGF β RII en fibroblastos de la piel. Durante la cicatrización, la expresión del ligando TGF β y de sus receptores de tipos RI y RII se regulan temporal y espacialmente. El CD109, un antígeno de la superficie celular unido a GPI, expresado por líneas celulares de leucemia mieloide aguda CD34+, CE, plaquetas activadas y células T, forma parte del sistema T β R en queratinocitos humanos. Las células madre foliculares (CMF) de la región de la protuberancia del folículo piloso pueden originar múltiples linajes celulares durante el ciclo del pelo

y la curación de heridas. Smad4, un mediador común de la señalización del TGF β , forma parte del mantenimiento de las CMF. Los estudios realizados en ratones que no expresaban Smad4 mostraron defectos en los folículos pilosos de la piel y la formación de carcinoma de células escamosas. La posible supresión de TGF β retrasaba la progresión catágena de los folículos pilosos. En la función bien descrita de TGF β en la apoptosis de los queratinocitos durante la fase catágena es probable que intervengan componentes del folículo piloso específicos de anágeno, lo que implica también la colocalización de T β RI y T β RII.

Se conoce la actividad anómala de TGF β en la fibrosis de varios órganos, como la piel, riñón, corazón e hígado, lo que justifica el uso de inhibidores de T β R en enfermedades fibróticas. Se demostró que la esclerosis sistémica (escleroderma), un trastorno complejo del tejido conjuntivo que causa la fibrosis de la piel y de órganos internos, dependía de TGF β /receptor RI. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una afección que se puede tratar posiblemente con inhibidores de ALK5 puesto que la proliferación anómala de las células musculares lisas de arterias periféricas está dirigida por receptores de TGF β activados. El tratamiento con SB525334 fue eficaz en ratas. También se demostró el beneficio en ratas con IN-1233. La fibrosis renal puede causar diabetes.

Se conocen los efectos secundarios beneficiosos de derivados inhibidores de T β R quinasa, así como una conexión entre la señalización de TGF β y la replicación del virus de la hepatitis C (VHC). La señalización de TGF β se postula como una diana de células madre emergente en el cáncer de mama metastásico. TGF β 1, 2 y 3 y sus receptores se expresan en neuronas, astrocitos y microglía. Se puede esperar una mejora del resultado patológico con moduladores de la señalización de TGF β . La superfamilia de TGF β en enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis, isquemia miocárdica y remodelación cardíaca, constituye un objetivo de las investigaciones cardiovasculares.

En el documento WO 2009/004753 se describen más detalles sobre la bioquímica del TGF β .

Además, la quinasa RON es una diana valiosa en biología tumoral (Wagh y col. [2008] Adv Cancer Res. 100: 1-33). El receptor tirosina quinasa relacionado con Met, RON, interviene en el crecimiento tumoral y en la metástasis. El receptor RON es un miembro de la familia Met de receptores tirosina quinasa de la superficie celular y se expresa principalmente en células epiteliales y en macrófagos. La respuesta biológica de RON está mediada por la unión a su ligando, la proteína estimuladora de macrófagos/proteína similar al factor de crecimiento de hepatocitos (HGFL). HGFL es sintetizada y secretada principalmente por los hepatocitos en forma de precursor inactivo y se activa en la superficie celular. La unión de HGFL a RON activa a este último y causa la inducción de diferentes cascadas de señalización intracelular que conllevan el crecimiento, la movilidad y la invasión celulares. En estudios recientes se ha documentado la sobreexpresión de RON en diversos cánceres humanos, como cáncer de mama, colon, hígado, páncreas y vejiga. Asimismo, también se ha demostrado en estudios clínicos que la sobreexpresión de RON se asocia tanto con un desenlace más desfavorable de los pacientes como con metástasis. La sobreexpresión forzada de RON en ratones transgénicos causa oncogénesis tanto en pulmón como en la glándula mamaria y se asocia con diseminación metastásica. Mientras que la sobreexpresión de RON parece ser un rasgo característico de muchos cánceres humanos, los mecanismos por los cuales RON induce oncogénesis y metástasis aún no se han dilucidado. Actualmente se están llevando a cabo varias estrategias para inhibir RON como posible diana terapéutica; entre las estrategias actuales se incluyen el uso de proteínas bloqueantes de RON, ARN interferente pequeño (ARNip), anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas inhibitoras. En conjunto, estos datos sugieren que RON es un factor crítico en la oncogénesis y que la inhibición de esta proteína, sola o en combinación con otras terapias actuales, puede demostrar ser beneficioso en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Asimismo, TAK1 o CHK2 son dianas valiosas en inmunidad y en las vías de respuesta al daño celular (Delaney y Mlodzik [2006] Cell Cycle 5[24]: 2852-5) que describe la quinasa 1 activada por TGF-beta y nuevos conocimientos sobre las diversas funciones de TAK1 en el desarrollo y la inmunidad. En varias publicaciones recientes se ha examinado el papel de TAK1 en sistemas modelo que abarcan desde la mosca al ratón. En lugar de encajar en una vía molecular lineal claramente definida, TAK1 parece actuar en un nexo de señalización que responde a diversas señales en puntos anteriores, como moléculas inflamatorias y señales de desarrollo. TAK1 influye después en varios procesos anterógrados que abarcan desde respuestas inmunológicas innatas al patrón y diferenciación a través de la señalización de JNK, NFkappaB y TGFbeta-catenina. Estas diferencias en la función no son simplemente cuestión del tipo celular. Por ejemplo, la señalización de NFkappaB en una célula en particular puede requerir o no TAK1 dependiendo de la naturaleza de la señal de activación. Curiosamente, la funcionalidad multitarea de TAK1 está conservada entre las especies de vertebrados e invertebrados. Es probable que los estudios de TAK1 en varios sistemas experimentales revelen más funciones de esta quinasa y que expliquen los mecanismos por los cuales otras moléculas de señalización llevan a cabo diversas funciones de señalización.

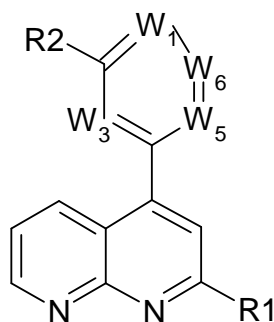
Además, las quinasas reguladoras del ciclo celular, Chk1 y Chk2, son proteína Ser/Thr quinasas que funcionan como quinasas reguladoras clave en las vías de respuesta al daño del ADN celular, limitando la progresión del ciclo celular en presencia de daño del ADN. El desarrollo de inhibidores de quinasas reguladoras del ciclo celular para el tratamiento del cáncer ha constituido un objetivo principal en el descubrimiento de fármacos durante la última década, como demuestran los tres inhibidores de quinasas reguladoras del ciclo celular que han entrado en ensayos clínicos desde finales de 2005. En la reciente literatura de patentes ha aparecido un gran número de inhibidores de las quinasas Chk1

y Chk2 químicamente diferentes. Se identificaron los motivos estructurales comunes de los inhibidores de quinasas reguladoras del ciclo celular. Actualmente existen tres inhibidores de quinasas reguladoras del ciclo celular en desarrollo clínico, un esfuerzo continuo de la industria farmacéutica por identificar nuevas proteínas estructurales para la inhibición de quinasas reguladoras del ciclo celular (Janetka y Ashwell [2009] Expert Opin Ther Pat. 2009 19[2]: 165-97).

Varios inhibidores de receptores quinasa TGF-beta (inhibidores de TβR) y series de compuestos se han hecho públicos a partir de estudios preclínicos y otros se conocen por un código de dominio público. En particular, se conocen varias entidades químicas nuevas a partir de la literatura de patentes en las que se reivindican como inhibidores de receptores quinasa TGFβ. En el documento WO 2009/133070 se describen imidazopiridinas, en el documento WO03/097615 se describen quinazolininas, en el documento WO 2009/124653 se muestran tienopirimidinas, el documento WO 2009/087225 se refiere a pirrolopiridinas/pirimidinas y el documento WO 2009/049743 se refiere a tienopiridinas. En el documento WO 2004/081009 se describen quinazolininas y el documento EP 1724268 va dirigido a 1,8-naftiridinas. Ninguna de las referencias aborda la síntesis y el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe a continuación.

La invención tiene el objeto de encontrar compuestos nuevos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellos que puedan usarse para la preparación de medicamentos.

Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos según la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que se toleran bien. En particular, muestran propiedades de inhibición del receptor I quinasa de TGFβ. La invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

donde

W_1, W_3 indican independientemente entre sí N, NO o CR₃;

W_5, W_6 indican independientemente entre sí N, NO o CR₄;

con la condición de que al menos uno de entre W_1, W_3, W_5 o W_6 indique N;

R_1 indica un carboarilo monocíclico con 5-8 átomos de C, Het¹ o un heteroarilo monocíclico con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, cada uno de los cuales puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Y, Hal, CN, OY;

R_2 indica Ar, Het¹ o Het², cada uno de los cuales puede estar sustituido por R₅;

R_3, R_4 indican independientemente entre sí H, NYY, -NY-COY, A, OY o COOA;

R_2, R_3 juntos también indican Alq con la condición de que R_2 y a lo sumo un R_3 adyacente a R_2 estén juntos;

R_5 indica Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, (CYY)_n-Het³, SY, NO₂, CN, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO₂A, -SO₂-NYY, S(O)_mA, -CO-Het³, -O(CYY)_n-NYY, -O(CYY)_n-Het³, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, -NH-COO-(CYY)_n-NYY, -NH-COO-(CYY)_n-Het³, -NH-CO-NH-(CYY)_n-NYY, -NH-CO-NH(CYY)_n-Het³, -OCO-NH-(CYY)_n-NYY, -OCO-NH-(CYY)_n-Het³, CHO, COA, =S, =NY, =O, Alq-OH, -CO-NY-(CYY)_n-NYY, -CO-NY-Het³ o -SO₂-Het³;

Y indica H o A;

- A indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente entre sí por Hal y/o en el que uno o dos grupos CH₂ adyacentes pueden estar sustituidos independientemente entre sí por un O, S, SO, SO₂, un grupo -CY=CY- y/o un grupo -C≡C-;
- 5 Alq indica alquileo, alquenilo o alquinilo no ramificado con 2-5 átomos de C, en el que 1-2 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente entre sí por R5 y/o en el que 1-4 átomos de C pueden estar sustituidos independientemente entre sí por N, O y/o S;
- Ar indica un carbociclo monocíclico o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 6-10 átomos de C;
- Het¹ indica un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado o insaturado que tiene 2-19 átomos de C y 1-5 átomos de N, O y/o S;
- 10 Het² indica un heteroarilo mono, bi o tricíclico con 2-19 átomos de C y 1-5 átomos de N, O y/o S;
- Het³ indica un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado, insaturado o aromático con 2-19 átomos de C y 1-5 átomos de N, O y/o S, que pueden estar sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, SY, NO₂, CN, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO₂A, -SO₂-NYY, S(O)_mA, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, CHO, COA, =S, =NY, =O;
- 15 Hal indica F, Cl, Br o I;
- m indica 0, 1 o 2; y
- n indica 0, 1, 2, 3 o 4;

y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

En el sentido de la presente invención, el compuesto se define para incluir derivados farmacéuticamente útiles.

- 20 El término «derivados farmacéuticamente útiles» se refiere a las sales de los compuestos según la invención. El término «solvatos» de los compuestos se refiere a aducciones de moléculas solventes inertes en los compuestos que se forman gracias a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcóxidos.

- 25 Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de enlace doble como isómeros E o Z «puros» o en forma de mezclas de estos isómeros de enlace doble. Cuando sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, como tautómeros cetoenol. Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, bien como una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono. Por consiguiente, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier proporción de mezcla deseada de los estereoisómeros. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención, que tienen uno o más centros de quiralidad y que aparecen como mezclas de racematos o diastereómeros, pueden fraccionarse mediante métodos conocidos *per se*
- 30 en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede realizarse mediante separación en columna en fases quirales o no quirales o mediante la recristalización a partir de un solvente ópticamente activo opcional, con el uso de un ácido o base ópticamente activo o mediante la derivatización con un reactivo ópticamente activo como, por ejemplo, un alcohol ópticamente activo y la posterior eliminación del radical.
- 35

La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos según la invención, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Estas son mezclas especialmente preferidas de compuestos estereoisoméricos.

- 40 La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención, se basa en general en las normas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, especialmente, para compuestos orgánicos. Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de la invención tienen siempre el siguiente significado, salvo que se indique otra cosa en la descripción o en las reivindicaciones:

- 45 El término «no sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente no presenta sustituyentes. El término «sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene varios sustituyentes y se especifica una selección de diversos sustituyentes, estos sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no es necesario que sean idénticos. Aunque un radical tenga diversos sustituyentes

designados específicos (p. ej., YY), la expresión de tales sustituyentes puede diferir entre sí (p. ej., metilo y etilo). Se entenderá, en consecuencia, que una sustitución múltiple de cualquier radical de la invención puede suponer radicales idénticos o diferentes. Por tanto, si se dan radicales individuales varias veces dentro de un compuesto, los radicales adoptan el significado indicado, independientemente uno del otro (p. ej., R3 en la fórmula (II)).

5 Los términos «alquilo» o «A» se refieren a radicales hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden ser de cadena lineal o ramificada y tener preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, es decir, alcanilos C₁-C₁₀. Son ejemplos de radicales alquilo adecuados metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, terc-pentilo, 1-, 2-, 3- o -metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo.

En una realización preferida de la invención, «A» indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal y/o en el que uno o dos grupos CH₂ adyacentes pueden estar sustituidos independientemente entre sí por O, S, SO, SO₂, un grupo -CY=CY- y/o un grupo -C≡C-. Más preferiblemente «A» indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-4 átomos de C, en el que 1-5 átomos pueden estar sustituidos por F y/o Cl. Un radical alquilo C₁₋₄ es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, terc-butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo o bromometilo, especialmente metilo, etilo, propilo o trifluorometilo. El más preferido es alquilo C₁₋₃. Se entenderá que la correspondiente indicación de «A» es independiente entre sí en los radicales R5, Y y Het³.

20 Los términos «cicloalquilo» o «cic» a los fines de esta invención se refiere a grupos/radicales de hidrocarburos cíclicos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tienen de 1 a 3 anillos que contienen de 3 a 20, preferiblemente de 3 a 12, más preferiblemente de 3 a 9 átomos de carbono. El radical cicloalquilo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico, donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo se fusiona con un radical arilo, heteroarilo o heterocíclico como se define en este documento mediante cualquier átomo del anillo posible y deseado. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse a través de cualquier posible átomo del anillo del radical cicloalquilo. Ejemplos de radicales cicloalquilo adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclooctadienilo.

En una realización preferida de la invención, «Cic» indica cicloalquilo con 3-7 átomos de C, en el que 1-4 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente entre sí por A, Hal y/u OY. Más preferiblemente es cicloalquilo C₅-C₇, en el que un átomo de H puede estar sustituido por A, Hal, OH u OA. Un radical cicloalquilo C₅-C₇ muy preferido no está sustituido, es decir, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Además, la definición de «A» también comprenderá cicloalquilos, para aplicarse cambiando lo necesario a «Cic».

El término «Alq» hace referencia a alquilenilo, alquenilo o alquinilo ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, es decir, alquilenos C₁-C₆, alquenilos C₂-C₆ y alquinilos C₂-C₆. Los alquenilos tienen al menos un doble enlace C-C y los alquinilos al menos un triple enlace C-C. Los alquinilos pueden tener adicionalmente al menos un doble enlace C-C. Son ejemplos de radicales alquilenilo adecuados metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno, isobutileno, sec-butileno, 1- 2- o 3-metilbutileno, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropileno, 1-etilpropileno, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentileno, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutileno, 1- o 2-etilbutileno, 1-etil-1-metilpropileno, 1-etil-2-metilpropileno, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropileno. Son ejemplos de alquenilos adecuados alilo, vinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂; -CH=CH-CH₃; -C(=CH₂)-CH₃), 1-, 2- o 3-butenilo, isobutenilo, 2-metil-1- o 2-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1,3-butadienilo, 2-metil-1,3-butadienilo, 2,3-dimetil-1,3-butadienilo, 1-, 2-, 3- o 4-pentenilo y hexenilo. Son ejemplos de alquinilos adecuados etinilo, propinilo (-CH₂-C≡CH; -C≡C-CH₃), 1-, 2- o 3-butenilo, pentinilo, hexinilo y/o pent-3-en-1-in-ilo, especialmente propinilo.

En una realización preferida de la invención, «Alq» indica alquilenilo, alquenilo o alquinilo no ramificado con 2-5 átomos de C, en el que 1-2 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente entre sí por R5 y/o en el que 1-4 átomos de C pueden estar sustituidos independientemente entre sí por N. O y/o S. Un «Alq» más preferido indica alquilenilo no ramificado que tiene 3-4 átomos de C, es decir, propileno o butileno, que pueden estar monosustituido por R5 y/o en el que 1-2 átomos de C pueden estar sustituidos independientemente entre sí por N, O y/o S. El más preferido es alquilenilo C₄ (-C=C-C=C-).

50 El término «arilo» o «carboarilo» a los fines de esta invención se refiere a sistemas de hidrocarburos aromáticos mono o policíclicos que tienen de 3 a 14, preferiblemente de 4 a 10, más preferiblemente de 5 a 8 átomos de carbono, que pueden estar opcionalmente sustituidos. El término «arilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterocíclico» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical arilo. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse a través de cualquier posible átomo del anillo del radical arilo. Son ejemplos

de radicales «arilo» adecuados fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antraceno, aunque del mismo modo indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

Los «carboarilos» preferidos de la invención son fenilo, naftilo y bifenilo opcionalmente sustituidos, más preferiblemente carboarilo monocíclico con 5-8 átomos de C opcionalmente sustituido, más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido, y muy preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido en términos de radical R1. Los carboarilos preferidos de la invención pueden estar mono, di y trisustituidos por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Y, Hal, CN y OY.

El término «heteroarilo» a los fines de esta invención se refiere a un radical de hidrocarburo aromático mono o policíclico de 3-20, preferiblemente de 3-9, más preferiblemente de 5, 6 o 7 átomos que comprende al menos 1, cuando es apropiado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. El número de átomos de nitrógeno es preferiblemente 0, 1, 2, 3 o 4 y el de átomos de oxígeno y azufre es independientemente 0 o 1. El término «heteroarilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical heteroarilo. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse a través de cualquier posible átomo del anillo del radical heteroarilo. Son ejemplos de «heteroarilo» adecuado pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, ftalazinilo, indazolilo, indolizínilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo y acridinilo.

Se prefiere que «heteroarilo» en el ámbito del radical R1 represente un heteroarilo monocíclico con 2-7 átomos de C y 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que pueden estar sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Y, Hal, CN y OY. También se prefiere que «carboarilo» en el ámbito del radical R1 represente un carboarilo monocíclico con 5-8 átomos de C, que pueden estar monosustituidos por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Y, Hal, CN y OY. Adicionalmente se prefiere que R1 indique Het¹. Por tanto, el heteroarilo, carboarilo y Het¹ mencionados previamente debería representar al grupo de Markush preferido para el radical R1.

En una realización más preferida de la invención, el radical R1 indica fenilo o un heteroarilo monocíclico de 4-8 átomos que incluye 1-3 átomos de N, cada uno de los cuales puede estar mono, di o trisustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, CN y OA. En el presente documento se da especial preferencia a los heteroarilos pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido como se define anteriormente. Sin perjuicio de otros sustituyentes, R1 indica más preferiblemente fenilo o piridin-2-, 3-, 4- o 5-ilo, cada uno de los cuales puede estar mono, di o trisustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de F, Cl, Br, CH₃, CF₃, CN, OCH₃ o OCF₃. Es muy preferido que R1 sea fenilo, piridin-2-ilo, 2-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-fluoro-5-fluoro-fenilo, 2,4,5-trifluoro-fenilo, 2-fluoro-5-cloro-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-ciano-fenilo o 6-metil-piridin-2-ilo.

Se prefiere que «heteroarilo» en el ámbito de «Het²» representa un heteroarilo mono, di o tricíclico con 2-19 átomos de C y 1-5 átomos de N, S y/o O, que pueden estar sustituidos por R5. En una realización más preferida de la invención, Het² indica un heteroarilo monocíclico no sustituido o mono, di o trisustituido con 2-5 átomos de C y 1-3 átomos de N y/o O, que pueden estar sustituidos por R5. Het² indica más preferiblemente un pirazolilo, furanilo, triazolilo o piridinilo no sustituido o mono o disustituido.

El término «heterociclo» o «heterociclilo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema mono o policíclico de 3 a 20 átomos de anillo, preferiblemente 3 a 14 átomos de anillo, más preferiblemente 3 a 10 átomos de anillo, que comprenden de 2 a 19 átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, que son idénticos o diferentes, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre. El sistema cíclico puede estar saturado o mono o poliinsaturado o ser aromático. En el caso de un sistema cíclico compuesto por al menos dos anillos, los anillos pueden estar fusionados, formando radicales espiro o conectados de cualquier otro modo. Estos radicales «heterociclilo» pueden estar unidos a través de cualquier átomo del anillo. El término «heterociclilo» también incluye sistemas en los que el heterociclo es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el heterociclo está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera átomo deseado y posible del anillo del radical heterociclilo. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse a través de cualquier posible átomo del anillo del radical heterociclilo. Son ejemplos de radicales «heterociclilo» saturados e insaturados adecuados pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo y dihidropiranilo.

En un aspecto de la invención, «Het¹» indica un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado o insaturado con 2-19 átomos de C y 1-5 átomos de N, O y/o S átomos, que pueden estar sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Y, Hal, CN y OY si se define en términos de radical R1, o que pueden estar sustituidos por R5 si se

define en términos de radical R2. En una realización preferida de la invención, Het¹ indica un heterociclo monocíclico saturado o insaturado no sustituido o mono, di o trisustituido con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, donde la sustitución se define como anteriormente. En una realización más preferida de la invención, Het¹ indica un heterociclo monocíclico insaturado no sustituido o mono, di o trisustituido con 2-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S. En otra realización preferida de la invención, Het¹ indica un heterociclo bicíclico insaturado no sustituido o mono o disustituido con 7-9 átomos de C y 1-2 átomos de N y/o O, que pueden estar sustituidos por R5. Se entenderá que la correspondiente indicación de «Het¹» es independiente entre sí en los radicales R1 y R2.

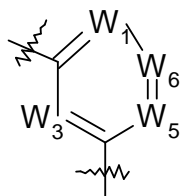
Se prefiere que «heterociclo» en el ámbito de «Het⁸» representa un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado, insaturado o aromático con 2-19 átomos de C y 1-5 átomos de N, S y/o O, que pueden estar sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, SY, NO₂, CN, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO₂A, -SO₂-NYY, S(O)_mA, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, CHO, COA, =S, =NY y =O. Es más preferido que Het⁸ indique un heterociclo monocíclico saturado con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que pueden estar mono, di o trisustituidos por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY. En una realización más preferida de la invención, Het⁸ es un heterociclo monocíclico saturado con 3-6 átomos de C y 1-2 átomos de N y/o O, que pueden estar mono o disustituidos por Hal o A. Son altamente preferidos pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, que pueden estar monosustituidos por A.

En otra realización de la invención, un «carbociclo», que incluye, pero sin limitaciones, carboarilo, se define como «Ar», que indica un carbociclo mono o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 3-10 átomos de C, que pueden estar sustituidos por R5. Ejemplos de radicales «Ar» adecuados son fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-sulfonamidofenilo, o-, m- o p-(N-metil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N-etil-N-metil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietil-sulfonamido)-fenilo, especialmente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

En otra realización preferida de la invención, el radical «Ar» indica un carbociclo mono o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 6-10 átomos de C, que pueden estar sustituidos por al menos un sustituyente R5. En una realización más preferida de la invención, Ar indica un carboarilo monocíclico no sustituido o mono, di o trisustituido con 5-8 átomos de C, que pueden estar sustituidos por R5. En una realización más preferida de la invención, Ar indica fenilo, que puede estar monosustituido por R5. Es altamente preferido el fenilo.

El término «halógeno», «átomo de halógeno», «sustituyente halógeno» o «Hal» a los fines de esta invención se refiere a uno o, cuando sea pertinente, a varios átomos de flúor (F, flúor), bromo (Br), cloro (Cl) o yodo (I). Las designaciones «dihalógeno», «trihalógeno» y «perhalógeno» se refieren respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente puede seleccionarse independientemente a partir del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo y yodo. «Halógeno» preferiblemente significa un átomo de flúor, cloro o bromo. Los más preferidos son flúor y cloro cuando los halógenos son sustituyentes en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (p. ej., CF₃ y CF₃O).

Una realización preferida de la invención es que la subestructura heteroarilo



indica piridinilo, pirimidinilo, triazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por R3 y/o R4 además de R2. Asimismo, cada átomo de nitrógeno puede ser portador de un átomo de oxígeno dando lugar a un derivado N-óxido. Los N-óxidos pueden prepararse químicamente o puede ser metabolitos *in vitro* e *in vivo*. Los expertos en la materia pueden conocer otros anillos N-heteroarilo que también pueden ser activos en el significado de la invención. No es necesario decir que R3 y/o R4 están ausentes si W₁, W₃, W₅ y/o W₆ indican N. En aras de la claridad, R3 es el sustituyente en posición 1 si W₁ es CR₃, R3 es el sustituyente en posición 3 si W₃ es CR₃, R4 es el sustituyente en posición 5 si W₅ es CR₄, y R4 es el sustituyente en posición 6 si W₆ es CR₄.

Un experto en la materia puede asignar fácilmente la indicación de W₁, W₃, W₅ y W₆ a cada N-heteroarilo en el significado de la invención. En una realización en particular de la invención, por ejemplo, W₁ y W₃ son

independientemente entre sí N o CR3 y/o W₅ y W₆ son independientemente entre sí N o CR4. Es especialmente preferido que al menos dos de W₁, W₃, W₅ y W₆ sean CR3 y/o CR4, donde CH puede estar excluido. En una realización más en particular de la invención, W₁ y W₃ son CR3, W₅ es CH y/o W₆ es N, que más en particular se corresponde con piridin-3-ilo sustituido por R2.

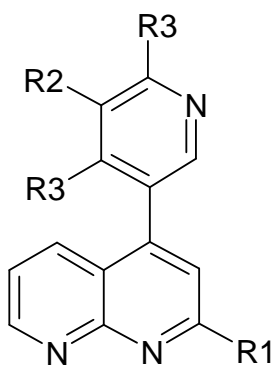
5 Es una realización preferida que el radical R2 según la presente invención sea Ar o Het², cada uno de los cuales puede estar sustituido por R5. En otra realización preferida de la invención, el radical R2 indica, junto con un R3 adyacente, un sistema de anillo cíclico anillado, que puede estar no sustituido o mono o disustituido por R5. Dicho sistema de anillo se refiere especialmente a un sistema de anillo alicíclico o heterocíclico anillado, el cual está formado especialmente por 5 o 6 átomos, más especialmente un anillo fenilo anillado, cada uno de los cuales puede estar
10 sustituido como se define anteriormente.

Es una realización preferida de los radicales R3 y R4 según la presente invención que sean independientemente entre sí H, NHY, -NH-COY, A u OA, más preferiblemente H, NHY o -NH-COY.

Es una realización preferida según la presente invención que R5 indique Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, (CYY)_n-Het³, -NY-COA, -CO-NY-(CYY)_n-NYY, -O(CYY)_n-Het³, =O, -SO₂-NYY, -O(CYY)_n-CO-NYY, -O(CYY)_n-NYY, -(CYY)_n-NYY o COA, más preferiblemente Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY o (CYY)_n-Het³.
15

En consecuencia, el tema objeto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que al menos uno de los radicales mencionados anteriormente tiene cualquier de los significados, especialmente materializados en cualquiera de las realizaciones preferidas, como se describe anteriormente. Los radicales que no están explícitamente especificados en el contexto de cualquier realización de fórmula (I), subfórmulas de la misma u otros radicales de la misma, se interpretará que representan cualquier indicación correspondiente según la fórmula (I) como se describe en el presente documento para resolver el problema de la invención. Esto es, los radicales mencionados anteriormente pueden adoptar todos los significados designados como cada uno de ellos se describe en el curso previo o posterior de la presente memoria descriptiva, independientemente del contexto que se encuentre, lo que incluye, pero sin limitaciones, cualquier realización preferida. Se entenderá especialmente que cualquier realización de un determinado radical puede combinarse con cualquier realización de otro u otros radicales.
20
25

En otra realización más preferida de la presente invención, se proporcionan derivados de heteroaril-[1,8]naftiridina de fórmula (II),



(II)

30 donde

R1 indica fenilo o un heteroarilo monocíclico con 3-5 átomos de C y 1-3 átomos de N, cada uno de los cuales puede estar mono, di o trisustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, CN y OA;

35 R2 indica fenilo, un heteroarilo monocíclico con 2-5 átomos de C y 1-3 átomos de N y/u O, o un heterociclo bicíclico insaturado con 7-9 átomos de C y 1-2 átomos de N y/u O, cada uno de los cuales puede estar mono o disustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, (CYY)_n-Het³, -NY-COA, -CO-NY-(CYY)_n-NYY, -O(CYY)_n-Het³, =O, -SO₂-NYY, -O(CYY)_n-CO-NYY, -O(CYY)_n-NYY, -(CYY)_n-NYY, COA;

R3 indica independientemente entre sí H, NHY o -NH-COY;

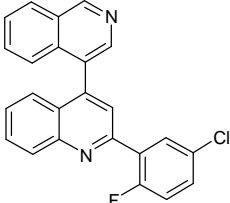
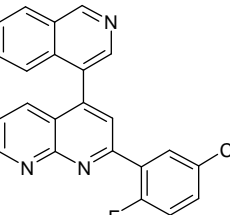
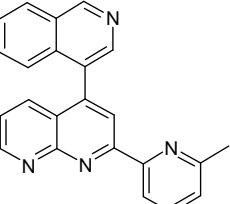
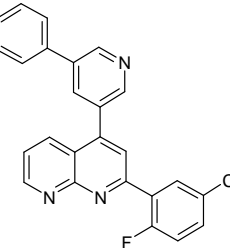
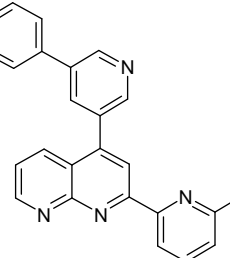
ES 2 667 049 T3

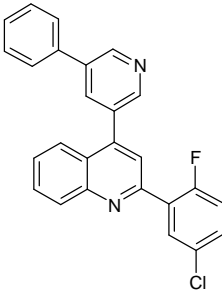
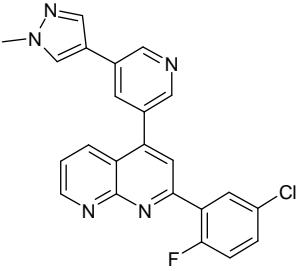
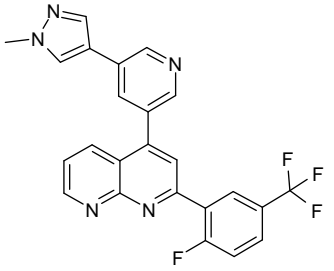
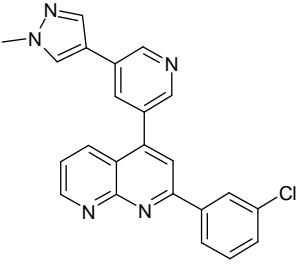
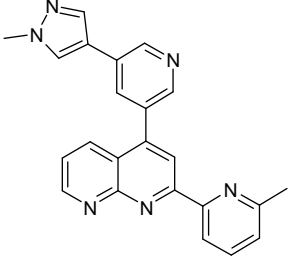
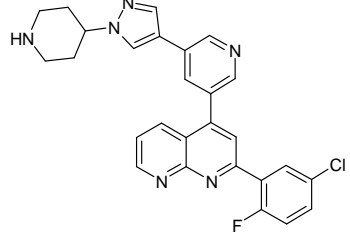
R2, R3	juntos también indican alqueno no ramificado con 3-4 átomos de C, que pueden estar monosustituidos por R5 y/o en el que 1-2 átomos de C pueden estar sustituidos independientemente entre sí por N, O y/o S, a condición de que R2 y al menos un R3 adyacente a R2 estén juntos;
5	R5 indica Hal, A, $-(\text{CYY})_n\text{-OY}$, $-(\text{CYY})_n\text{-NYY}$, $(\text{CYY})_n\text{-Het}^3$, $-\text{NY-COA}$, $-\text{CO-NY}-(\text{CYY})_n\text{-NYY}$, $-\text{O}(\text{CYY})_n\text{-Het}^3$, $=\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{-NYY}$, $-\text{O}(\text{CYY})_n\text{-CO-NYY}$, $-\text{O}(\text{CYY})_n\text{-NYY}$, $-(\text{CYY})_n\text{-NYY}$ o COA ;
	Y indica H o A;
	A indica 1-4 átomos de C, en el que 1-5 átomos pueden estar sustituidos por F y/o Cl;
10	Het ³ indica un heterociclo monocíclico saturado con 3-6 átomos de C y 1-2 átomos de N y/u O, que pueden estar mono o disustituidos por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Hal, A, $-(\text{CYY})_n\text{-OY}$, $-(\text{CYY})_n\text{-NYY}$,
	Hal indica F, Cl, Br o I; y
	n indica 0, 1, 2, 3 o 4;

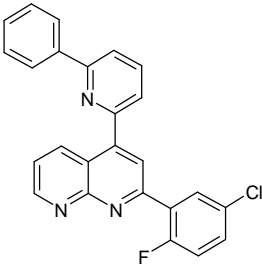
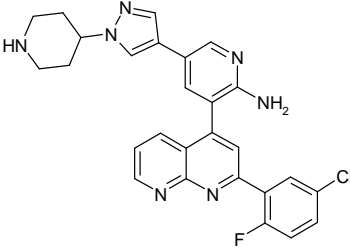
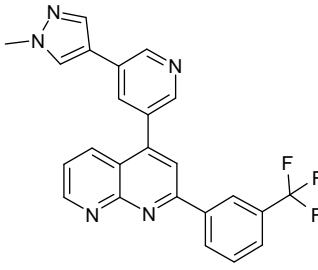
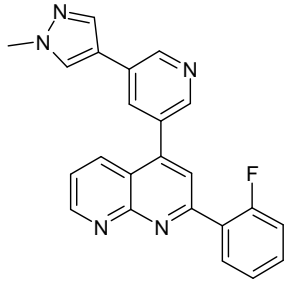
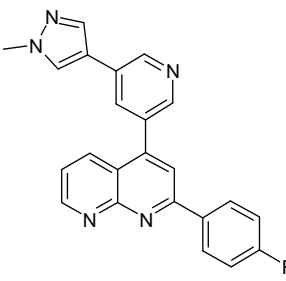
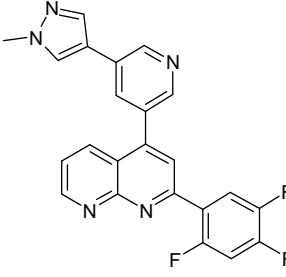
y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

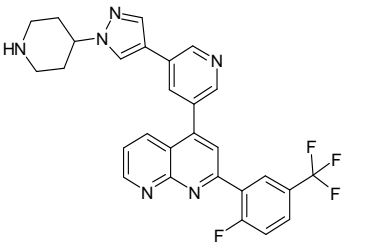
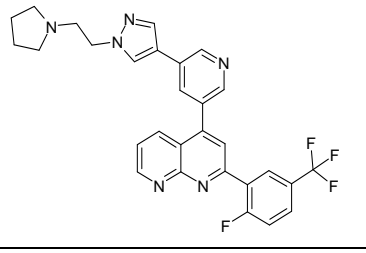
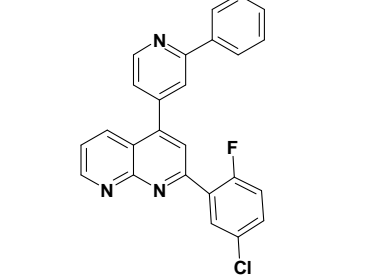
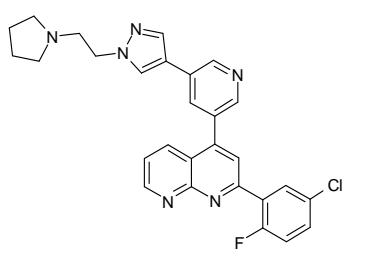
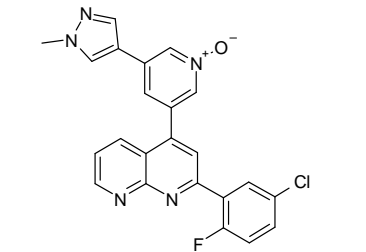
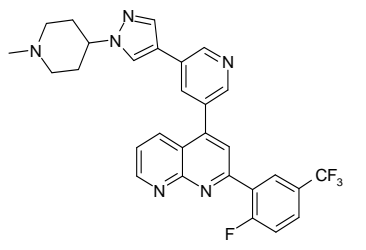
Las realizaciones más preferidas son aquellos compuestos de fórmulas (I) y/o (II) como se enumera en la tabla 1.

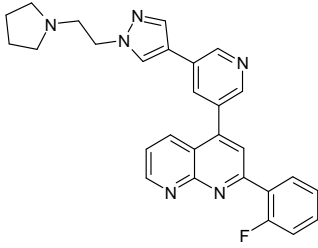
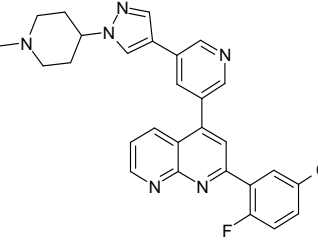
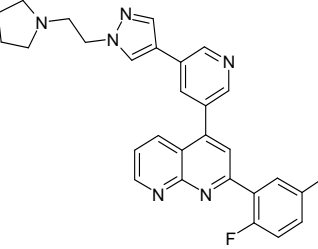
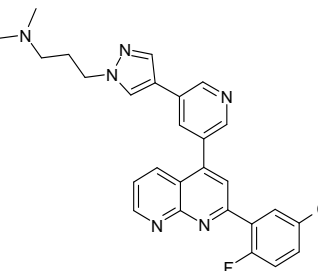
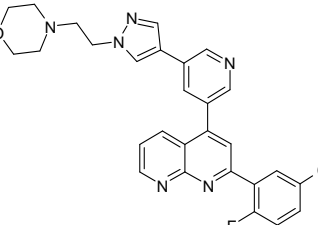
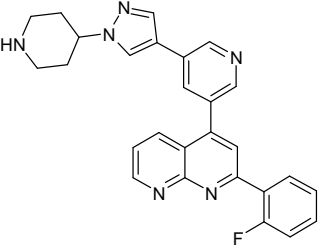
Tabla 1: Compuestos de fórmulas (I), (II)

N.º	Estructura	Nombre; Masa	HPLC /EM tR [min]	HPLC/E M [M+H]	Actividad TβR (Ejemplo 36)	Actividad TβR (Ejemplo 35A)
1	 <p>Control de quinolina</p>	2-(5-Cloro-2-fluoro- fenil)-4-isoquinolin-4-il- quinolina M 384,84	2,94	385	+ + ++ +++	>10 μM 1-10 μM 0,1-1 μM <0,1 μM
2		2-(5-Cloro-2-fluoro- fenil)-4-isoquinolin-4-il- [1,8]naftiridina M 385,83	2,22	386	++	+
3		4-Isoquinolin-4-il-2-(6- metil-piridin-2-il)- [1,8]naftiridina M 348,41	1,76	349	+	0
4		2-(5-Cloro-2-fluoro- fenil)-4-(5-fenil-piridin- 3-il)-[1,8]naftiridina M 411,87	2,53	412	++	++
5		2-(6-Metil-piridin-2-il)- 4-(5-fenil-piridin-3-il)- [1,8]naftiridina M 374,45	2,18	375	++	+

6	 <p>Control de quinolina</p>	<p>2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(5-fenil-piridin-3-il)-quinolina M 410,88</p>	2,20	411	+	0
7		<p>2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina</p>	2,09	416	+++	++
8		<p>2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina</p>	2,17	450	+++	++
9		<p>2-(3-Cloro-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina</p>	2,08	398	++	+
10		<p>4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-[1,8]naftiridina</p>	1,68	379	++	+
11		<p>Diclorhidrato de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina</p>	1,65	485	+++	+++

12		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(6-fenil-piridin-2-il)-[1,8]naftiridina	2,73	412	0	0
13		Diclorhidrato de 3-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	1,35	500	+++	+++
14		4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-2-(3-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridina	2,17	432	++	+
15		2-(2-Fluoro-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina	1,90	382	+++	++
16		2-(4-Fluoro-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina	1,93	382	++	+
17		4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-[1,8]naftiridina	2,04	418	++	+

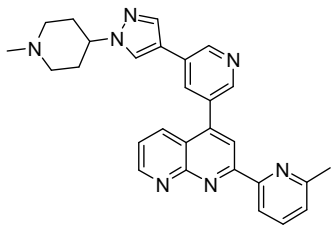
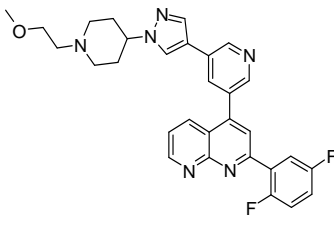
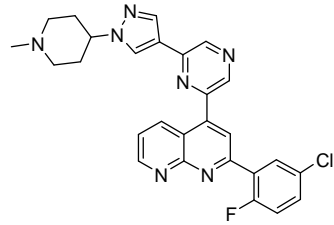
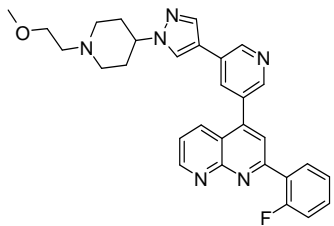
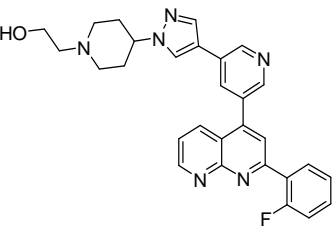
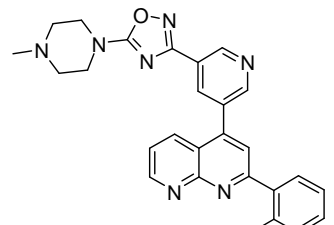
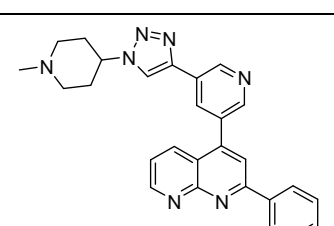
18		Diclorhidrato de 2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-[5-(1-piperidin-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina	1,73	499	+++	+++
19		2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,74	533	+++	+++
20		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(2-fenil-piridin-4-il)-[1,8]naftiridina M 411,87	2,55	412	0	0
21		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,67	499	+++	+++
22		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxipiridin-3-il]-[1,8]naftiridina	1,86	432	+	+
23		2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-pirazin-3-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,72	533	+++	+++

24		2-(2-Fluoro-phenil)-4-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,51	465	+++	+++
25		Formato de 2-(5-cloro-2-fluoro-phenil)-4-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,61	499	+++	+++
26		2-(2,5-Difluoro-phenil)-4-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,47	483	+++	+++
27		[3-(4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-phenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-propil]-dimetil-amina	1,64	487	+++	+++
28		2-(5-Cloro-2-fluoro-phenil)-4-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,66	515	+++	+++
29		Diclorhidrato de 2-(2-fluoro-phenil)-4-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina	1,52	451	+++	+++

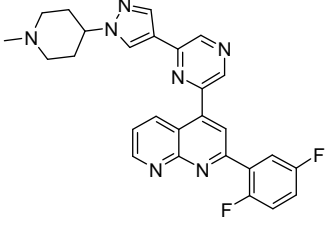
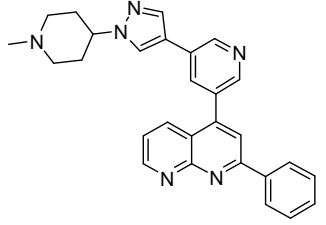
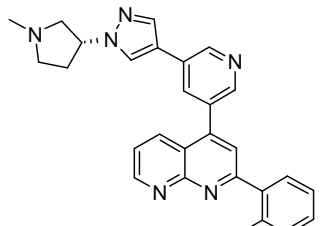
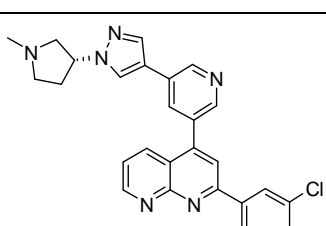
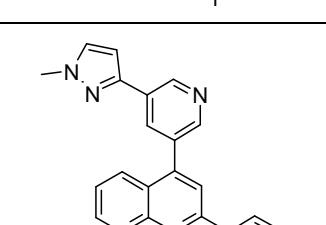
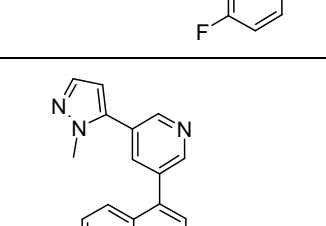
30		2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,37	465	+++	+++
31		5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	1,56	431	+	0
32		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(6'-piperazin-1-il-3,3'bipiridinil-5-il)-[1,8]naftiridina	1,66	497	+++	++
33		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(4-piperazin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina	1,66	496	+++	+++
34		2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,66	549	+++	++
35		2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,42	483	+++	+++

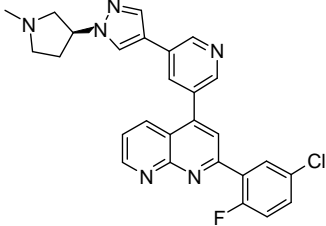
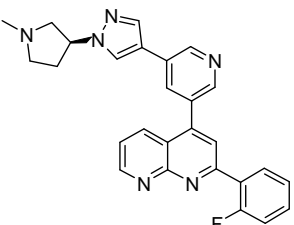
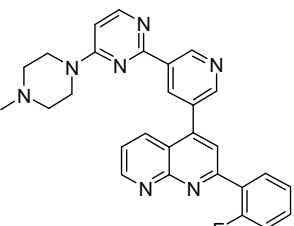
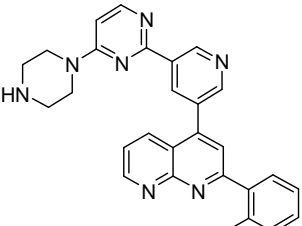
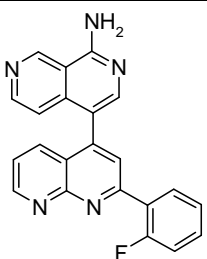
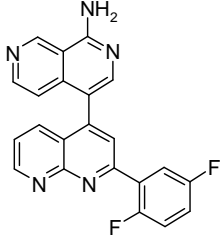
36		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[6'-(4-metil-piperazin-1-il)-[3,3']bipiridinil-5-il]-[1,8]naftiridina	1,55	511	+++	+++
37		2-(4-{5-[2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-etanol	1,97	480	+++	++
38		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,68	510	+++	+++
39		2-(4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-etanol	1,88	446		+++
40		2-(4-{5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-etanol	1,70	412		++
41		2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,47	481		++

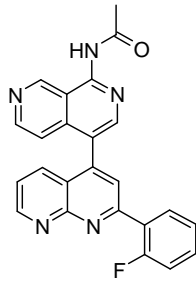
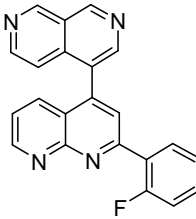
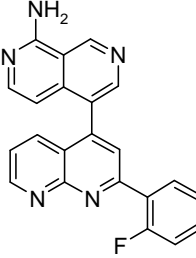
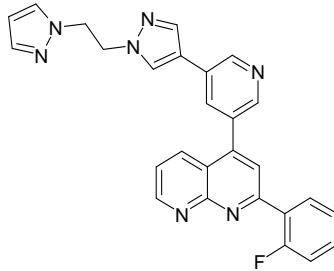
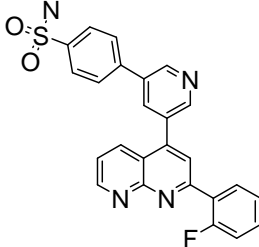
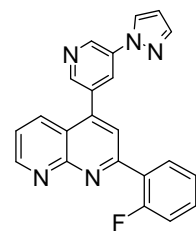
42		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,50	516		++
43		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{6-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirazin-2-il}-[1,8]naftiridina	1,52	500		
44		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(5-{1-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-il}-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina	1,65	543	+++	+++
45		2-[4-(4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il]-pirazol-1-il}-piperidin-1-il)-etanol	1,60	529	+++	+++
46		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(1-etil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	2,00	513	+++	+++
47		2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina	1,54	469	+++	+++
48		2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-{5-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,51	513	+++	++

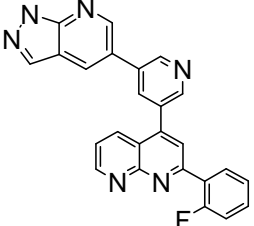
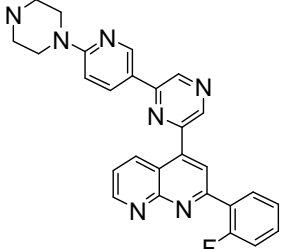
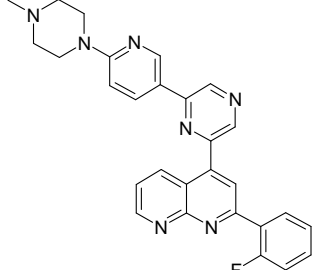
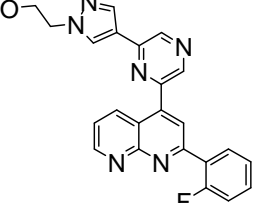
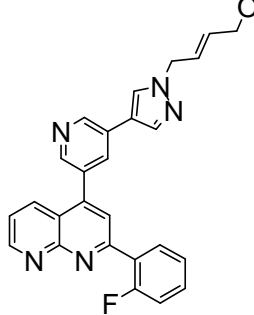
49		4-{5-[1-(1-Metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-[1,8]naftiridina	1,31	462	+++	+++
50		2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-(5-{1-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-il}-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina	1,61	527	+++	+++
51		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(6-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-pirazin-2-il)-[1,8]naftiridina	1,57	500	+++	+++
52		2-(2-Fluoro-fenil)-4-(5-{1-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-il}-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina	1,55	509	+++	+++
53		2-[4-(4-{5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-etanol	1,47	495	+++	+++
54		2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,43	468	+++	+
55		2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,36	466	+++	+++

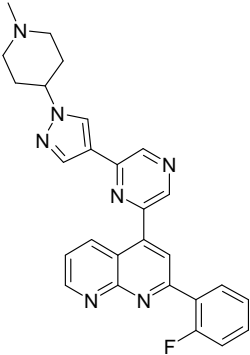
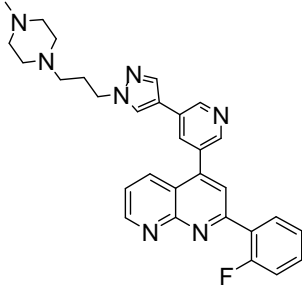
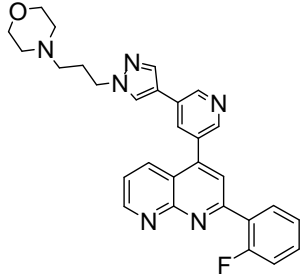
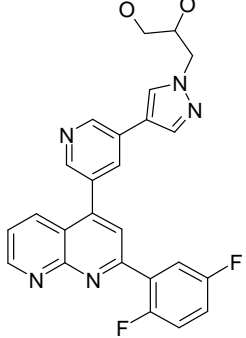
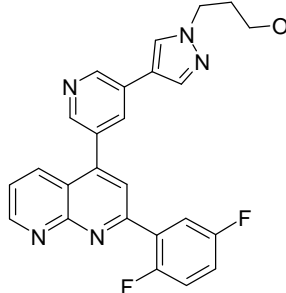
56		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,55	502	+++	++
57		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,47	500	+++	+++
58		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,51	485	+++	+++
59		2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,39	451	+++	+++
60		2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,46	467	++	
61		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,56	501	+++	++

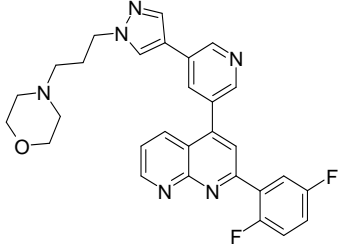
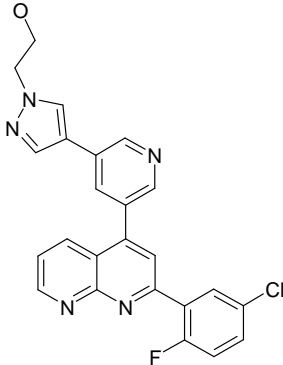
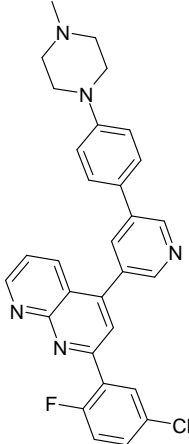
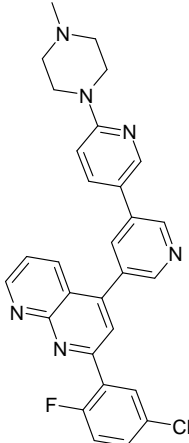
62		2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-{6-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-pirazol-4-il]-pirazin-2-il}-[1,8]naftiridina	1,52	484	+++	+++
63		4-{5-[1-(1-Metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-2-fenil-[1,8]naftiridina	1,47	447	+++	++
64		2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[1-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,36	451	+++	+++
65		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,55	485	+++	+++
66		2-(2-Fluoro-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina	2,33	382		+
67		2-(2-Fluoro-fenil)-4-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina	2,33	382		+

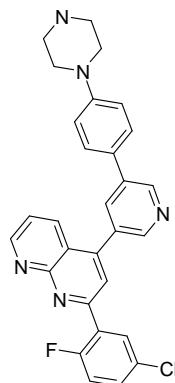
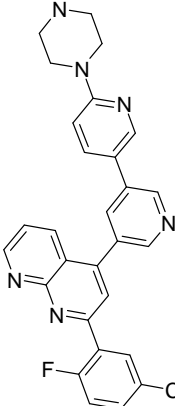
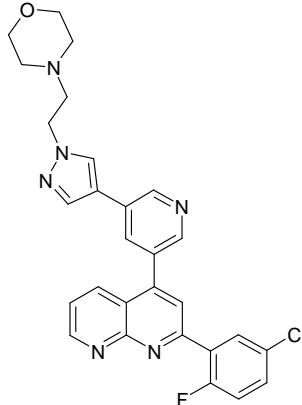
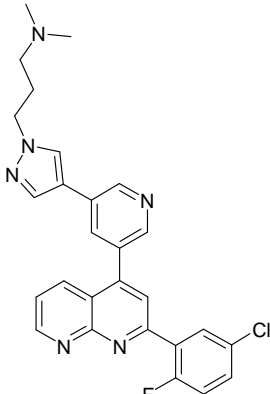
68		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-((S)-1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,59	485	+++	+++
69		2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[1-((S)-1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,36	451	+++	+++
70		2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina	1,47	478	++	
71		2-(2-Fluoro-fenil)-4-[5-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina	1,52	464	+++	+
72		4-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,7]naftiridin-1-ilamina	1,40	368	+++	++
73		4-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,7]naftiridin-1-ilamina	1,47	386	+++	+++

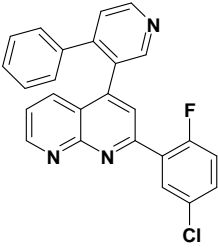
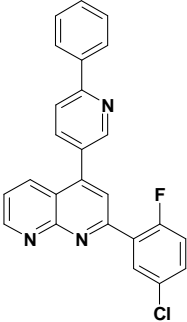
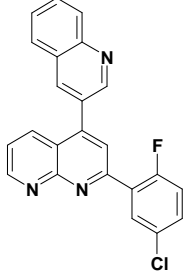
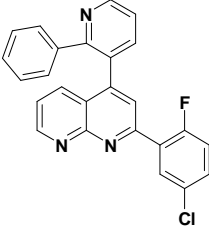
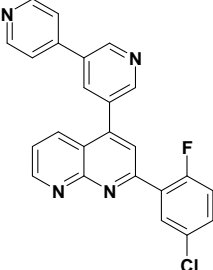
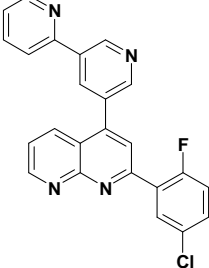
74		N-(4-[2-(2-Fluoro-fenil)- [1,8]naftiridin-4-il]- [2,7]naftiridin-1-il)- acetamida	1,64	369	++	+
75		2-(2-Fluoro-fenil)-4- [2,7]naftiridin-4-il- [1,8]naftiridina				
76		5-[2-(2-Fluoro-fenil)- [1,8]naftiridin-4-il]- [2,7]naftiridin-1-ilamina				
77		2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5- [1-(2-pirazol-1-il-etil)- 1H-pirazol-4-il]-piridin- 3-il}-[1,8]naftiridina M 461,5	1,89	462	++	+
78		4-{5-[2-(2-Fluoro-fenil)- [1,8]naftiridin-4-il]- piridin-3-il)- bencenosulfonamida M 456,5	1,89	457	+++	++
79		2-(2-Fluoro-fenil)-4-(5- pirazol-1-il-piridin-3-il)- [1,8]naftiridina M 367,4	2,08	368	++	+

80		2-(2-Fluoro-phenil)-4-[5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 418,4	1,87	419	++	++
81		2-(2-Fluoro-phenil)-4-[6-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-[1,8]naftiridina M 463,5	1,56	464	+++	++
82		2-(2-Fluoro-phenil)-4-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-pirazin-2-il]-[1,8]naftiridina M 477,5	1,50	478	+++	++
83		2-(4-{6-[2-(2-Fluoro-phenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirazin-2-il}-pirazol-1-il)-etanol M 412,4	1,78	413	+++	+
84		(E)-4-(4-{5-[2-(2-Fluoro-phenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-but-2-en-1-ol M 437,5	1,79	438	+++	++

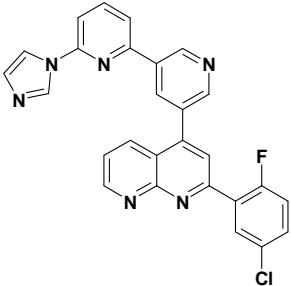
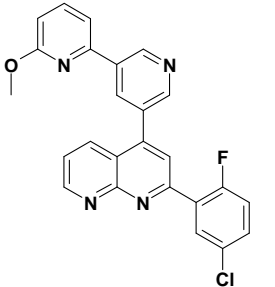
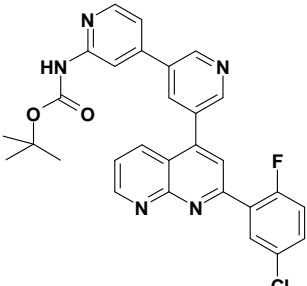
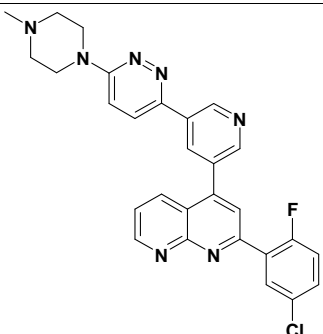
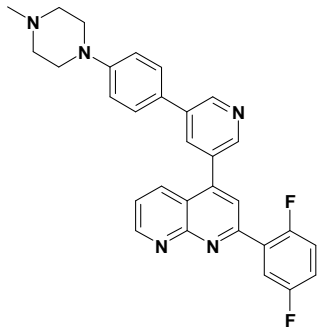
85		2-(2-Fluoro-phenil)-4-(6-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-pirazin-2-il)-[1,8]naftiridina M 465,5	1,51	466	+++	++
86		2-(2-Fluoro-phenil)-4-(5-{1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1H-pirazol-4-il}-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina M 507,6	1,47	508	+++	++
87		2-(2-Fluoro-phenil)-4-(5-[1-(3-morfolin-4-il)-propil]-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina M 494,6	1,44	495	+++	++
88		3-(4-{5-[2-(2,5-Difluoro-phenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il)-pirazol-1-il}-propano-1,2-diol M 459,5	1,70	460	+++	+
89		3-(4-{5-[2-(2,5-Difluoro-phenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il)-pirazol-1-il}-propan-1-ol M 443,5	1,82	444	+++	++

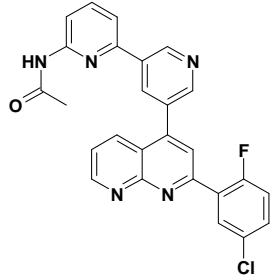
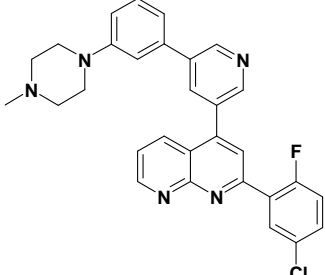
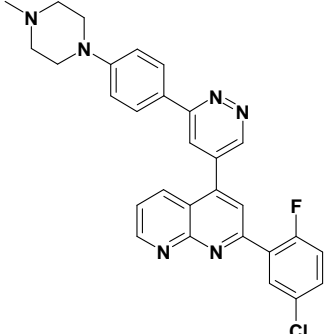
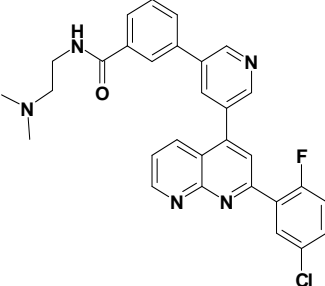
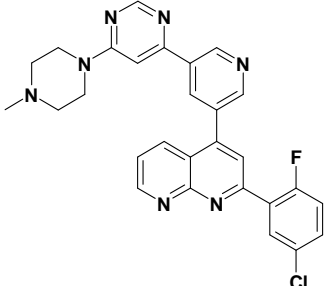
90		<p>2-(2,5-Difluoro-fenil)-4- {5-[1-(3-morfolin-4-il)- propil]-1H-pirazol-4-il]- piridin-3-il)- [1,8]naftiridina M 512,6</p>	1,46	513	+++	++
91		<p>2-(4-{5-[2-(5-Cloro-2- fluoro-fenil)- [1,8]naftiridin-4-il]- piridin-3-il)-pirazol-1-il)- etanol M 445,9</p>	1,88	446	+++	+++
92		<p>2-(5-Cloro-2-fluoro- fenil)-4-{5-[4-(4-metil- piperazin-1-il)-fenil]- piridin-3-il)- [1,8]naftiridina M 510,0</p>	1,56	511	+++	+++
93		<p>2-(5-Cloro-2-fluoro- fenil)-4-[6'-(4-metil- piperazin-1-il)- [3,3']bipiridinil-5-il)- [1,8]naftiridina M 511,0</p>	1,55	512	+++	+++

94		<p>2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(4-piperazin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 496,0</p>	1,62	497	+++	+++
95		<p>2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(6'-piperazin-1-il-[3,3']bipiridinil-5-il)-[1,8]naftiridina M 497,0</p>	1,66	498	+++	++
96		<p>2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina M 515,0</p>	1,66	516	+++	+++
97		<p>[3-(4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-propil]-dimetil-amina M 487,0</p>	1,64	488	+++	+++

98	 <p>control</p>	2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-fenil-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina M 411,9	2,30	412	+	+
99	 <p>control</p>	2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(6-fenil-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina M 411,9	2,70	412	0	0
100		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-quinolin-3-il-[1,8]naftiridina M 385,8	2,37	386	+	0
101	 <p>control</p>	2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(2-fenil-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina M 411,9	2,29	412	0	0
102		4-[3,4']Bipiridinil-5-il-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina M 412,9	1,75	413	+++	++
103		4-[2,3']Bipiridinil-5'-il-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina M 412,9	2,20	413	+++	++

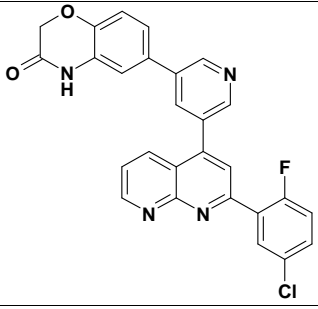
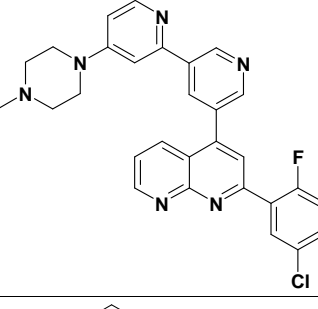
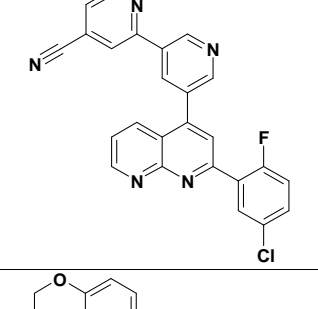
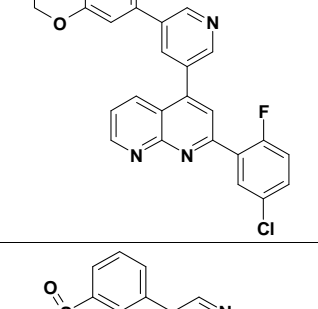
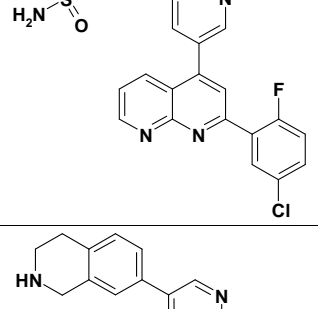
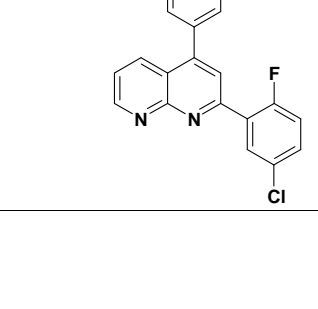
104		4-[3,3']Bipiridinil-5-il-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina M 412,9	1,92	413	+++	++
105		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(2'-piperazin-1-il-[3,4']bipiridinil-5-il)-[1,8]naftiridina M 497,0	1,61	497	+++	+++
106		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(6-trifluorometil-[2,3']bipiridinil-5-il)-[1,8]naftiridina M 480,9	2,57	481	++	0
107		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(6-cloro-piridazin-3-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 448,3	2,16	448	++	+
108		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(3'-fluoro-2'-morfolin-4-il-[3,4']bipiridinil-5-il)-[1,8]naftiridina M 515,9	2,35	516	++	++
109		4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina M 428,9	1,86	429	+++	++

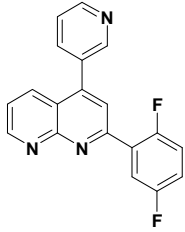
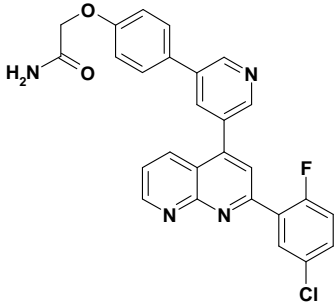
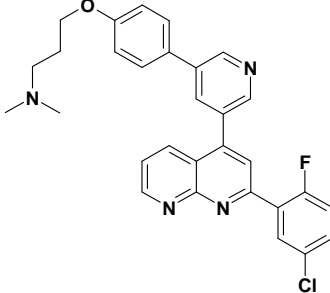
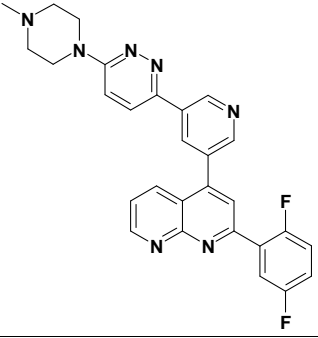
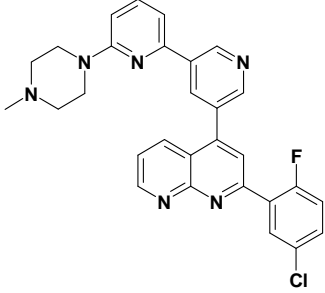
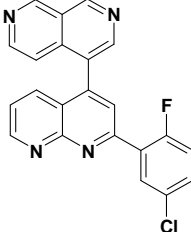
110		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(6-imidazol-1-il)-[2,3]bipiridinil-5-il)-[1,8]naftiridina M 478,9	1,69	479	0	0
111		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(6-metoxi-[2,3]bipiridinil-5-il)-[1,8]naftiridina M 442,9	2,57	443	++	++
112		Éster terc-butílico del ácido {5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[3,4]bipiridinil-2-il)-carbámico M 528,0	2,48	528	++	++
113		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-il]-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina M 512,0	1,51	512	+++	+++
114		2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina M 493,6	1,57	494	+++	+++

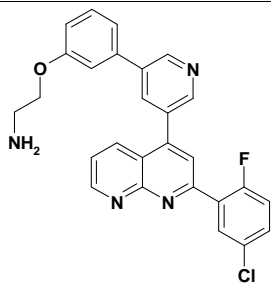
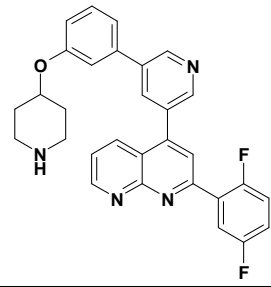
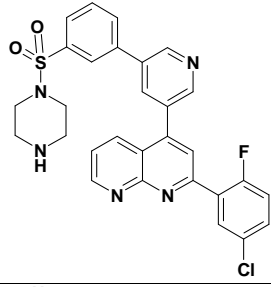
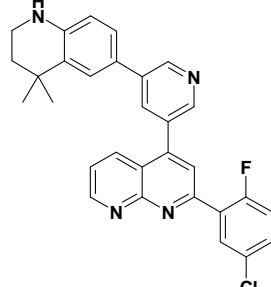
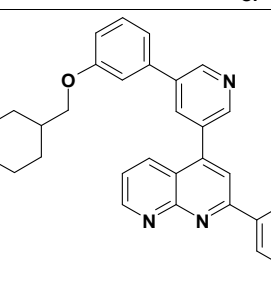
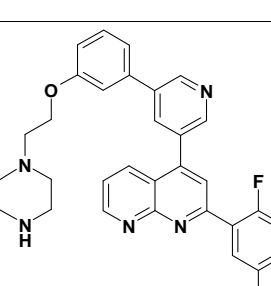
115		<p>N-{5'-[2-(5-Chloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,3]bipiridinil-6-il}-acetamida</p> <p>M 469,9</p>	2,10	470	+++	++
116		<p>2-(5-Chloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina</p> <p>M 510,0</p>	1,72	510	+++	+++
117		<p>2-(5-Chloro-2-fluoro-fenil)-4-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridazin-4-il}-[1,8]naftiridina</p> <p>M 511,0</p>	1,58	511	++	++
118		<p>3-{5-[2-(5-Chloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida</p> <p>M 526,0</p>	1,62	526	+++	++
119		<p>2-(5-Chloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina</p> <p>M 512,0</p>	1,57	512	++	++

120		2-(2,5-Difluoro-fenil)-4- {5-[4-(piperidin-4-iloxi)- fenil]-piridin-3-il}- [1,8]naftiridina M 494,5	1,55	495	+++	+++
121		2-(2,5-Difluoro-fenil)-4- [6'-(4-metil-piperazin-1- il)-[3,3']bipiridinil-5-il]- [1,8]naftiridina M 494,5	1,47	495	+++	++
122		N-(6-{5-[2-(5-Cloro-2- fluoro-fenil)- [1,8]naftiridin-4-il]- piridin-3-il}-piridazin-3- il)-acetamida M 470,9	1,91	471	++	++
123		2-(2,5-Difluoro-fenil)-4- {5-[4-(1-etil-piperidin-4- il)-fenil]-piridin-3-il}- [1,8]naftiridina M 506,6	1,58	507	+++	+++
124		Éster etílico del ácido 5'-[2-(5-cloro-2-fluoro- fenil)-[1,8]naftiridin-4- il]-[2,3]bipiridinil-6- carboxílico M 484,9	2,34	485	+	++

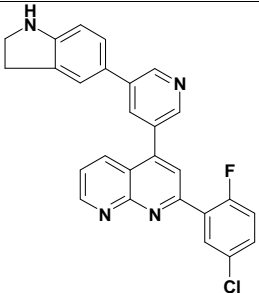
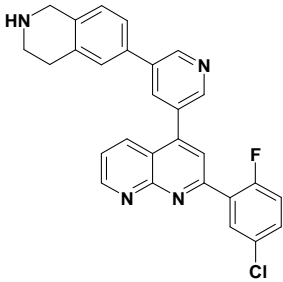
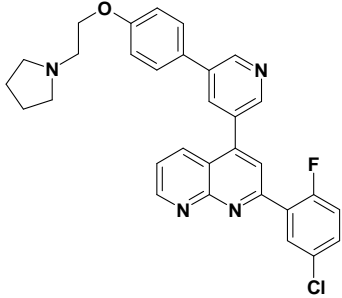
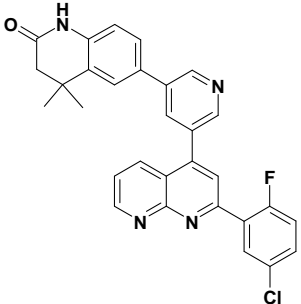
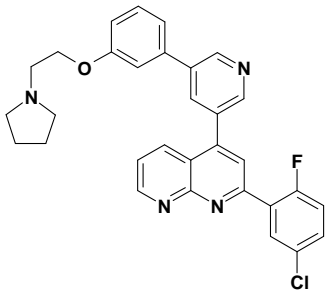
125		4-[3,3']Bipiridinil-5-il-2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina M 378,4	1,71	379	+	+
126		3-(5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida M 552,1	1,64	552	++	++
127		Metilamida del ácido 5'-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,3]bipiridinil-6-carboxílico M 469,9	2,08	470	+	0
128		4-(5-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-[1,8]naftiridina M 461,6	1,48	462	+	+
129		5'-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,3]bipiridinil-3-ilamina M 427,9	1,60	428	0	0
130		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridazin-3-il)-[1,8]naftiridina M 511,0	1,62	511	+	+

131		6-(5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona M 482,9	2,09	483	+++	++
132		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-[2,3']bipiridinil-5'-il]-[1,8]naftiridina M 511,0	1,28	511	+++	+++
133		5'-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,3']bipiridinil-4-carbonitrilo M 437,9	2,26	438	0	0
134		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 469,9	2,46	470	++	+++
135		3-(5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il)-bencenosulfonamida M 490,9	2,02	491	+++	++
136		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 466,9	1,53	467	+++	+++

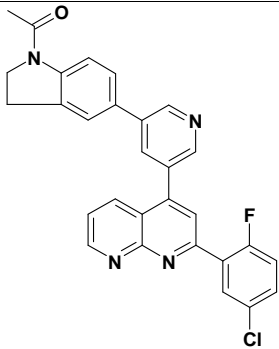
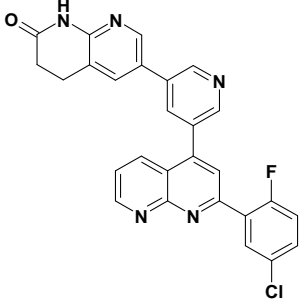
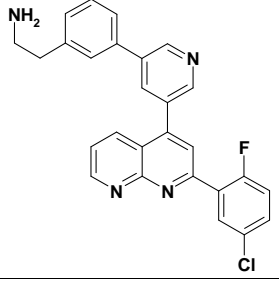
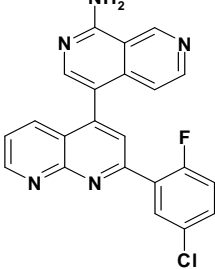
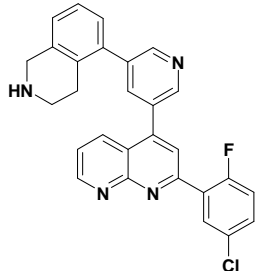
137		2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-piridin-3-il-[1,8]naftiridina M 319,3	1,78	320	+	0
	control					
138		2-(4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-1,8]naftiridin-4-il}-piridin-3-il)-fenoksi)-acetamida M 484,9	1,95	485	+++	++
139		[3-(4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-1,8]naftiridin-4-il}-piridin-3-il)-fenoksi)-propil]-dimetil-amina M 513,0	1,72	513	+++	+++
140		2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-{5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina M 495,5	1,46	496	++	+
141		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-[2,3']bipiridinil-5'-il]-[1,8]naftiridina M 511,0	1,60	511	++	++
142		5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[1,7]naftiridina M 386,8	2,01	387	++	+

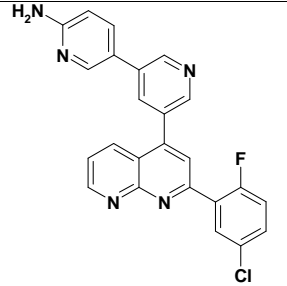
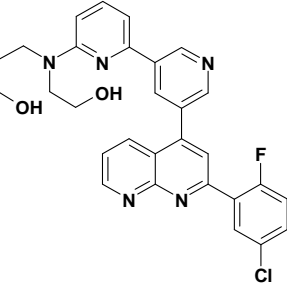
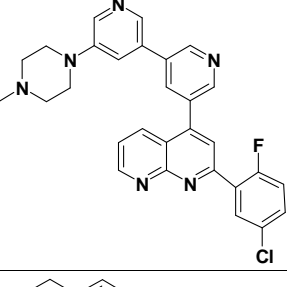
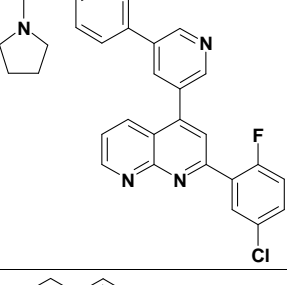
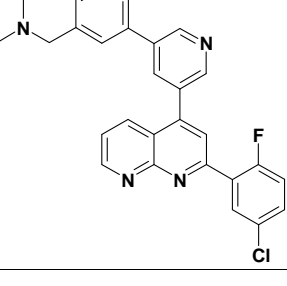
143		2-(3-{5-[2-(5-Chloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-fenoksi)-etilamina M 470,9	1,57	471	+++	++
144		2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-{5-[3-(piperidin-4-iloksi)-fenil]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina M 494,5	1,59	495	+++	++
145		2-(5-Chloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[3-(piperazin-1-sulfonyl)-fenil]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina M 560,1	1,68	560	++	+
146		2-(5-Chloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetraidroquinolin-6-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 495,0	2,55	495	++	++
147		2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-{5-[3-(piperidin-4-ilmetoksi)-fenil]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina M 508,6	1,70	509	++	+
148		2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-{5-[3-(2-piperazin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina M 523,6	1,50	524	+++	+++

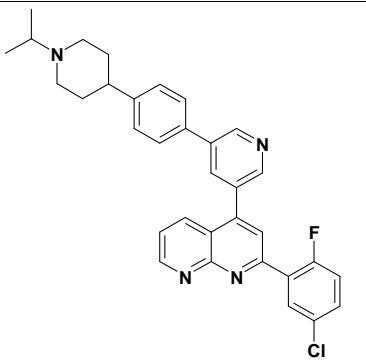
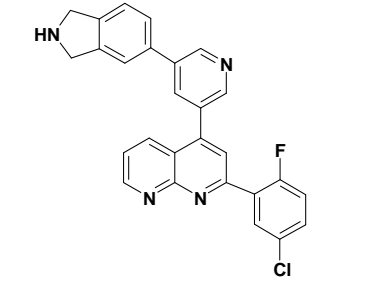
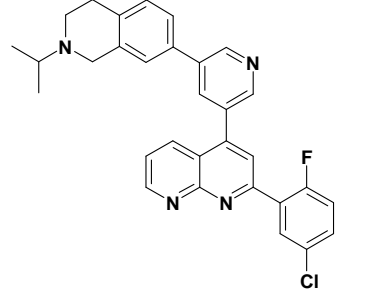
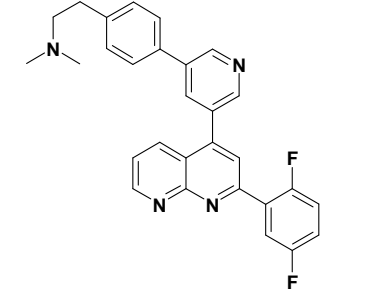
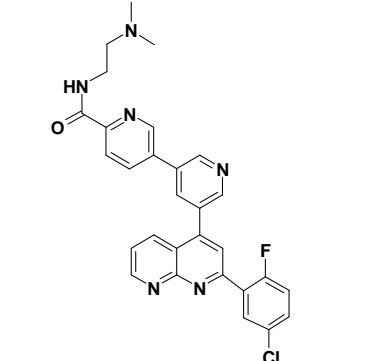
149		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 466,9	2,63	467	++	+++
150		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 464,9	2,54	465	++	+++
151		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 466,9	2,46	467	++	+++
152		2-(2-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etilamina M 454,9	1,65	455	+	+
153		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina M 525,0	1,63	525	+++	+++

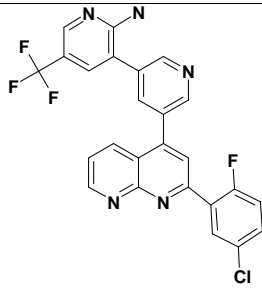
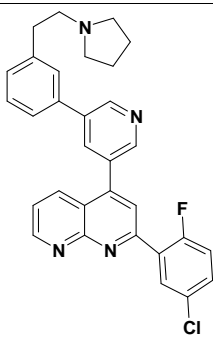
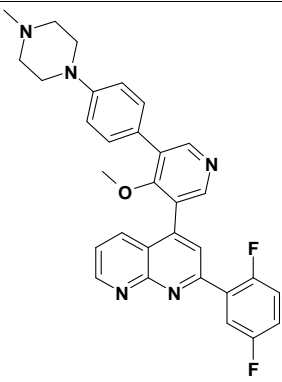
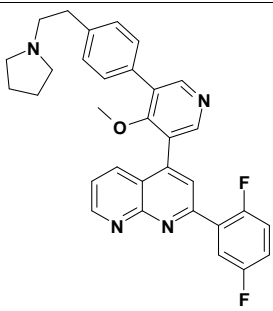
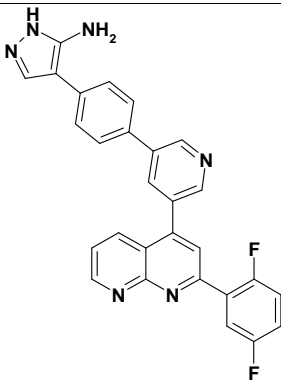
154		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 452,9	1,97	453	++	+
155		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 466,9	1,56	467	+++	+++
156		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 525,0	1,61	525	+++	+++
157		6-[5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona M 509,0	2,19	509	++	++
158		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 525,0	1,70	525	+++	+++

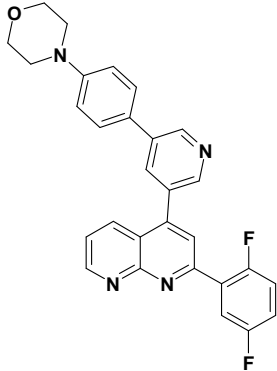
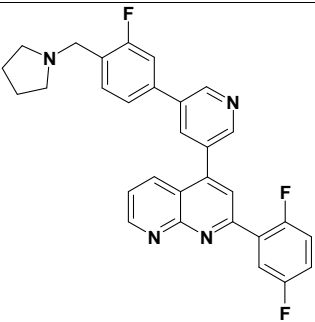
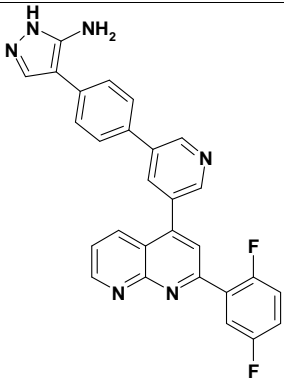
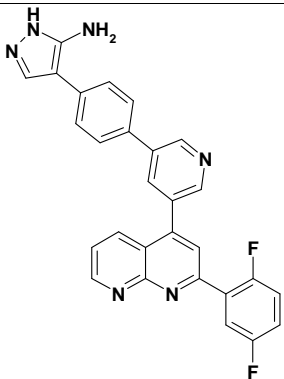
159		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(3-piperidin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 495,0	1,67	495	+++	++
160		5'-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,3]bipiridinil-6-carbonitrilo M 437,9	2,27	438	0	0
161		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina M 541,0	1,68	541	+++	+++
162		[2-(4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-dimetil-amina M 483,0	1,65	483	+++	+++
163		2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 481,0	1,58	481	+++	+++

164		1-(5-{5-[2-(5-Chloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-2,3-dihydro-indol-1-il)-etanona M 495,0	2,19	495	+++	+++
165		6-{5-[2-(5-Chloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-3,4-dihydro-1H-[1,8]naftiridin-2-ona M 481,9	1,92	482	+++	+++
166		2-(3-{5-[2-(5-Chloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etilamina M 454,9	1,58	455	+++	+++
167		4-[2-(5-Chloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,7]naftiridin-1-ilamina M 401,8	1,59	402	+++	+++
168		2-(5-Chloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 466,9	1,55	467	+	+

169		5'-[2-(5-Chloro-2-fluorofenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[3,3']bipiridinil-6-ilamina M 427,9	1,52	428	+++	++
170		2-[(5'-[2-(5-Chloro-2-fluorofenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,3']bipiridinil-6-il)-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol M 516,0	1,86	516	+++	++
171		2-(5-Chloro-2-fluorofenil)-4-[5'-(4-metilpiperazin-1-il)-[3,3']bipiridinil-5-il]-[1,8]naftiridina M 511,0	1,47	511	+++	+++
172		2-(5-Chloro-2-fluorofenil)-4-{5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina M 509,0	1,67	509	+++	+++
173		2-(5-Chloro-2-fluorofenil)-4-[5-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 495,0	1,65	495	+++	+++

174		2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-4-{5-[4-(1-isopropil-piperidin-4-il)-fenil]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina M 537,1	1,72	537	+++	+++
175		2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-4-[5-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 452,9	1,55	453	+++	+++
176		2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-4-[5-(2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina M 509,0	1,67	509	+++	+++
177		[2-(4-{5-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-dimetil-amina M 466,5	1,54	467	+++	+++
178		(2-Dimetilamino-etil)-amida del ácido 5'-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[3,3']bipiridinil-6-carboxílico M 527,0	1,55	527	++	++

179		<p>5'-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-5-trifluorometil-[3,3']bipiridinil-2-ilamina</p> <p>M 495,9</p>				
180		<p>2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina</p> <p>M 509,0</p>				
181						
182						
183						

184						
185						
186						
187						

Son realizaciones muy preferidas aquellos compuestos de fórmula (I) y/o (II) con los números

5 7, 8, 11, 13, 15, 18, 19, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 68, 69, 71, 72, 73, 78, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 102, 103, 104, 105, 109, 113, 114, 115, 116, 118, 120, 121, 123, 131, 132, 135, 136, 138, 139, 143, 144, 148, 153, 155, 156, 158, 159, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177.

5 Los derivados heteroaril-[1,8]naftiridina según la fórmula (I) y los materiales de partida para su preparación, respectivamente, se producen mediante métodos conocidos *per se*, como los descritos en la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart), es decir, en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones.

También puede hacerse uso de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan en este documento con mayor detalle. Si se desea, los materiales de partida se pueden formar *in situ* dejándolos en estado no aislado en la mezcla de reacción sin procesar, pero convirtiéndolos inmediatamente además en el compuesto según la invención. Por otro lado, es posible realizar la reacción por etapas.

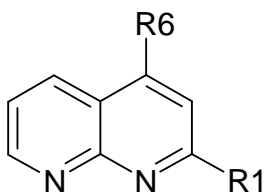
10 Las reacciones se realizan preferiblemente en condiciones básicas. Son bases adecuadas óxidos metálicos, por ejemplo, óxido de aluminio, hidróxidos de metales alcalinos (hidróxido de potasio, hidróxido sódico e hidróxido de litio, entre otros), hidróxidos de metales alcalinotérreos (hidróxido de bario e hidróxido de calcio, entre otros), alcoholatos de metales alcalinos (etanolato de potasio y propanolato sódico, entre otros) y varias bases orgánicas (piperidina o dietanolamina, entre otros).

15 Las reacciones se realizan preferiblemente en un solvente inerte. Son solventes inertes adecuados, por ejemplo, hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima);
 20 cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes. Se da especial preferencia al agua, THF, terc-butanol, terc-amiloalcohol, NMP, trietilamina y/o dioxano.

25 Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción está entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30 °C y 150 °C, normalmente de 0 °C a 140 °C, especialmente preferido de 70 °C a 130 °C.

La presente invención también se refiere a un proceso para la producción de un compuesto de fórmula (I) que comprende los siguientes pasos:

30 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



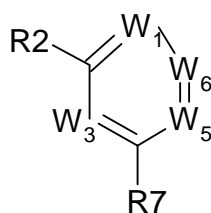
(III)

donde

R6 indica Hal, OH or B(OH)₂, preferiblemente Hal o B(OH)₂, y

35 R1 y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

con un compuesto de fórmula (IV)



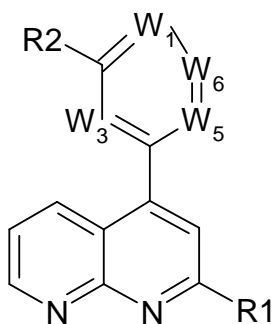
(IV)

donde

5 R7 indica Hal, OH, ácido borónico o un éster de ácido borónico (p. ej., éster de pinacol, como 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilo), preferiblemente Hal, ácido borónico o un éster de ácido borónico; y

R2, W1, W3, W5 W6 y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

para obtener el compuesto de fórmula (I)

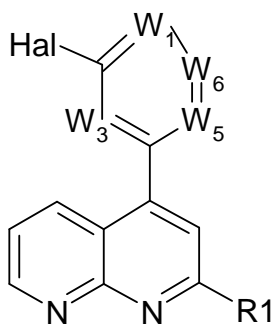


(I)

10 donde R1, R2, W1, W3, W5 y W6 tienen el significado que se define anteriormente,

o

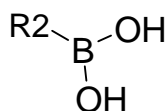
(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



(V)

15 donde R1, Hal, W1, W3, W5 y W6 tienen el significado que se define anteriormente,

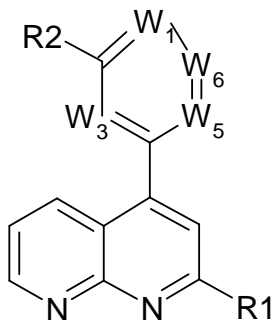
con un compuesto de fórmula (VI) o un éster del mismo



(VI)

donde R2 tiene el significado que se define anteriormente,

para obtener el compuesto de fórmula (I)



5

(I)

donde R1, R2, W1, W3, W5 y W6 tienen el significado que se define anteriormente,

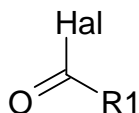
y opcionalmente

(c) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

- 10 Los derivados de heteroaril-[1,8]naftiridina de fórmula (I) son accesibles a través de la ruta anterior. Los materiales de partida, que incluyen los compuestos de fórmulas (III), (IV), (V) y (VI) son conocidos normalmente por los expertos en la materia, o se pueden preparar fácilmente mediante métodos conocidos. En una variante i) de la ruta b), Hal está sustituido por ácido borónico o éster borónico, o un derivado de los mismos en el compuesto de fórmula (V) y el derivado de ácido borónico/éster borónico reacciona posteriormente con R2-Hal para obtener el compuesto de fórmula (I). En otra variante ii) de la ruta b), el compuesto de fórmula (V), preferiblemente un derivado bromuro, se convierte con compuestos aromáticos, que se funcionaliza de manera adecuada, en el compuesto de fórmula (I).
- 15

En particular, los compuestos de fórmula (III) son accesibles a través de dos rutas diferentes. En una primera realización de las rutas de síntesis, los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar mediante un proceso (A) que comprende los siguientes pasos:

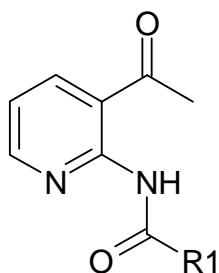
- 20 (a) hacer reaccionar 1-(2-amino-3-piridin-3-il)-etanona en un medio alcalino con un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

donde R1 y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

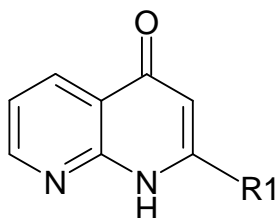
para obtener un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

donde R1 tiene el significado que se define anteriormente,

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) en un medio alcalino para obtener un compuesto de fórmula (IX)

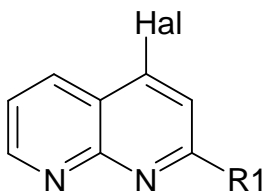


5

(IX)

donde R1 tiene el significado que se define anteriormente,

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un agente de halogenación para obtener un compuesto de fórmula (III-A)



10

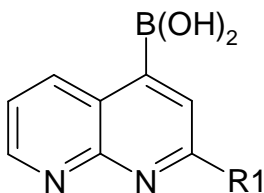
(III-A)

donde R1 y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

y opcionalmente

(d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III-A) con bis-pinacolato-diboro para obtener el compuesto de fórmula (III-B)

15



(III-B)

donde R1 tiene el significado que se define anteriormente,

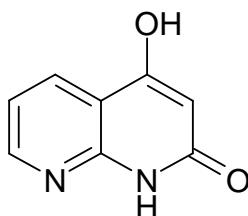
y opcionalmente

(e) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmulas (III-A), (III-B) en una sal del mismo.

5 Más en detalle, partiendo de 2-amino-3-acetil-piridina mediante la reacción de acetilación con un derivado aril/heteroaril-benzoico de fórmula (VII), como cloruro del ácido 6-metil piridin-2-carboxílico, se obtiene una 2-arilamido-3-acetil-piridina de fórmula (VIII), como (3-acetil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico, cuya ciclación bajo el tratamiento con una base fuerte, preferiblemente KOBut, para obtener 2-aril/heteroaril-[1,8]naftiridin-4-onas de fórmula (IX), como 2-(6-metil-piridin-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona. La halogenación con SOHal₂, SO₂Hal₂, POHal₃ y/o PHal₅, donde Hal tiene el significado que se define anteriormente, preferiblemente Cl o Br, más preferiblemente POCl₃, proporciona un compuesto intermedio reactivo de fórmula (III-A).

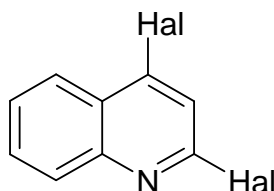
10 En una segunda realización de las rutas de síntesis, el compuesto de fórmula (III) se puede preparar mediante un proceso (B) que comprende los siguientes pasos:

(a) hacer reaccionar un agente de halogenación con un compuesto de fórmula (X)



(X)

15 para obtener un compuesto de fórmula (XI)

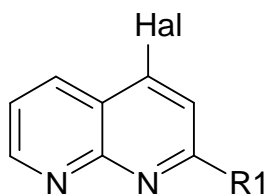


(XI)

donde Hal tiene el significado que se define anteriormente,

20

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con un compuesto seleccionado a partir del grupo de ácido borónico, éster borónico, compuestos orgánicos de cinc y triflatos de boro, cada uno de los cuales está sustituido por R2 con el significado que se define anteriormente (es decir, el compuesto de fórmula (VI)), para obtener un compuesto de fórmula (III-A)



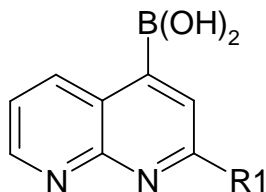
25

(III-A)

donde R1 y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

y opcionalmente

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III-A) con bis-pinacolato-diboro para obtener el compuesto de fórmula (III-B)



5 (III-B)

donde R1 tiene el significado que se define anteriormente,

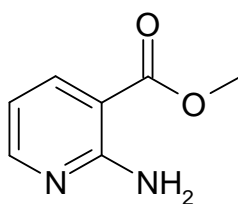
y opcionalmente

(d) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmulas (III-A), (III-B) en una sal del mismo.

10 Más en detalle, 4-hidroxi-[1,8]naftiridinona de fórmula (X), o sus tautómeros, se transfieren a 2,4-halo-[1,8]naftiridina de fórmula (XI) mediante el tratamiento con uno o más agentes de halogenación, preferiblemente POCl_3 o POBr_3 y/o el correspondiente PHal_5 , donde Hal tiene el significado que se define anteriormente. El tratamiento de 2,4-dihalo-[1,8]naftiridina de fórmula (X) utilizando la catálisis por Pd(0) con un ácido borónico o un éster borónico de tipo (i), o reacciones químicas similares con compuestos orgánicos de estaño de tipo (ii) o triflatos de boro de tipo (iii),
15 produciendo una 2-aryl/heteroaryl-4-halo-[1,8]naftiridina de fórmula (III-A).

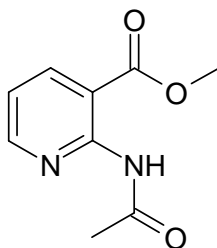
Los materiales de partida del proceso (B), que incluyen los compuestos de fórmula (X), son conocidos normalmente por los expertos en la materia, o se pueden preparar fácilmente mediante métodos conocidos. En particular, los compuestos de fórmula (X) son accesibles a través de dos rutas diferentes. En una primera realización de las rutas de síntesis, los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar mediante un proceso (C) que comprende los siguientes pasos:
20

(a) hacer reaccionar un agente de acetilación con un compuesto de fórmula (XII)



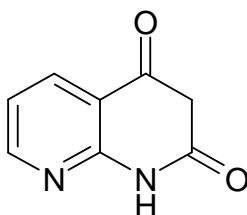
(XII)

para obtener un compuesto de fórmula (XIII)



25 (XIII)

- (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) en condiciones básicas para obtener un compuesto de fórmula (X) o un tautómero de fórmula (X-A)



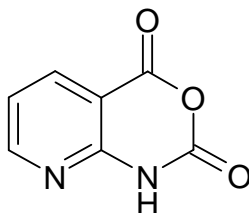
(X-A)

5 y opcionalmente

- (c) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (X-A) en una sal del mismo.

Más en detalle, partiendo de ésteres del ácido nicotínico de fórmula (XII), preparados a partir de ácido nicotínico mediante esterificación, mediante la reacción con agentes de acetilación, preferiblemente AcOEt, AcCl, Ac₂O, Ac-imidazol, acetil-morfolina, Ac-CN o ácido acético, en condiciones de acoplamiento (deshidratación), se obtienen derivados acetamido del éster nicotínico de fórmula (XIII), los cuales pueden ciclarse en condiciones básicas, por ejemplo, mediante el uso de KN(SiMe₃)₂ en un solvente como THF y/o tolueno, para obtener tetrahidro-[1,8]naftiridina-2,4-dionas de fórmula (X), o formas tautoméricas de fórmula (X-A) para ser procesadas adicionalmente como en el proceso B.

Los ésteres de fórmula (XII) se pueden producir por medio de alcoholisis de un compuesto de fórmula (XXIII),



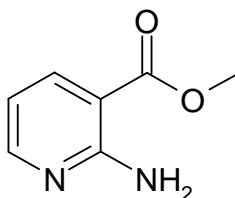
15

(XXIII)

que se puede generar a partir de ácidos mediante técnicas de fosgenación.

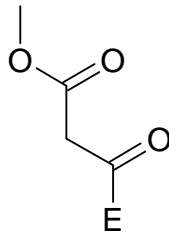
En una segunda realización de las rutas de síntesis, los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar mediante un proceso (D) que comprende los siguientes pasos:

- 20 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII)



(XII)

con un compuesto de fórmula (XIV)

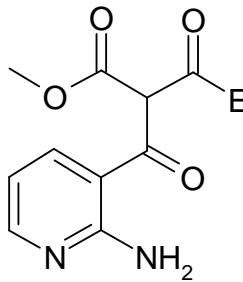


(XIV)

donde

E indica OY o NYY, e

5 Y tiene el significado que se define anteriormente,
para obtener un compuesto de fórmula (XV)

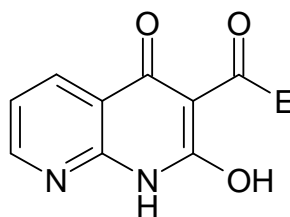


(XV)

10 donde
E indica OY o NYY; e

Y tiene el significado que se define anteriormente,

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XV) en un solvente y en condiciones alcalinas para obtener un compuesto de fórmula (XVI)



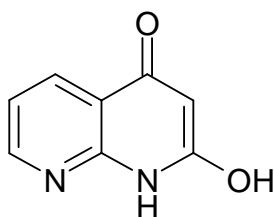
15 (XVI)

donde E indica OY o NYY; y

Y tiene el significado que se define anteriormente,

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVI) en condiciones ácidas o alcalinas para obtener un compuesto de fórmula (X) o un tautómero de fórmula (X-B)

20



(X-B)

y opcionalmente

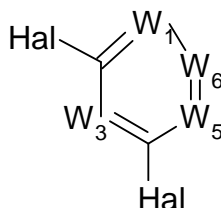
- 5 (d) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (X-B) en una sal del mismo.

Más en detalle, partiendo del éster del ácido nicotínico de fórmula (XII) y la reacción con derivados del ácido malónico de fórmula (XIV) en presencia de un solvente y una base, se forman derivados acilo del ácido malónico de fórmula (XV), los cual puede ciclarse en condiciones básicas en un solvente para formar derivados del ácido tetrahidro-
 10 [1,8]naftiridina-2,4-diona-3-carboxílico o sus formas tautoméricas de fórmula (XVI). Tras la hidrólisis/saponificación ácida o alcalina y la descarboxilación, se forma 2-hidroxi-[1,8]naftiridin-4-ona de fórmula (X-B), o sus tautómeros, los cuales se pueden procesar adicionalmente como en el método B.

Alternativamente, se pueden obtener las naftiridinonas de fórmulas (X), (X-A) y (X-B) a partir de la reacción de la piridin-4-il-amina correspondiente con cloruro del éster de ácido malónico (es decir, MeOCOCH₂COCl) o malonato de dietilo (es decir, CH₂(COOEt)₂), seguido de saponificación, por ejemplo, con NaOH, y la ciclación mediada por ácido
 15 polifosfórico (PPA).

En otro aspecto de la producción del derivado de naftiridina de fórmula (I), el compuesto de fórmula (IV) es accesible mediante un proceso (E) que comprende los pasos de:

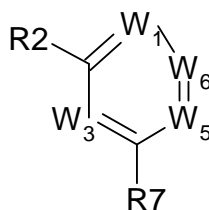
- (a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (XVII)



20 (XVII)

donde Hal tiene el significado que se define anteriormente a condición de que ambos radicales adopten significados diferentes,

para obtener el compuesto de fórmula (IV)



25 (IV)

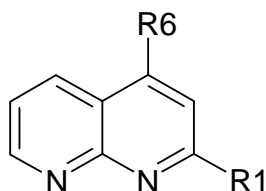
donde R2, R7, W1, W3, W5 y W6 tienen el significado que se define anteriormente,

y opcionalmente

(b) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (IV) en una sal del mismo.

Aún en otro aspecto de la fabricación del derivado de naftiridina de fórmula (I), el compuesto de fórmula (V) es accesible mediante un proceso (F) que comprende los pasos de:

5 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)

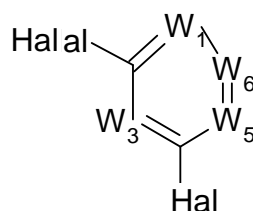


(III)

donde

R6 indica B(OH)₂, y

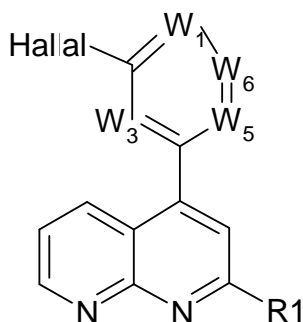
10 R1 y Hal tienen el significado que se define anteriormente,
con un compuesto de fórmula (XVII)



(XVII)

donde Hal tiene el significado que se define anteriormente,

15 para obtener el compuesto de fórmula (V)

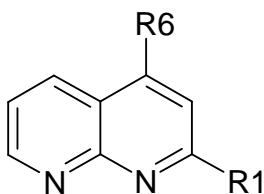


(V)

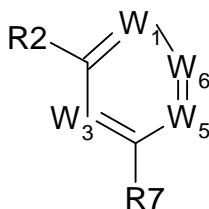
y opcionalmente

(c) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (V) en una sal del mismo.

5 En consecuencia, cualquier compuesto de fórmulas (IV) a (XVII) se puede purificar, proporcionarse como producto intermedio y usarse como material de partida para la preparación de compuestos de fórmula (I). No obstante, se prefiere que los compuestos de fórmulas (III), (IV), (V), (VI), (VIII), (IX), (X), (XI), (XIII) y/o (XV) se proporcionen como productos intermedios y se utilicen como material de partida para la preparación de compuestos de fórmula (I), más preferiblemente los compuestos de fórmulas (III), (IV), (V), (VI), (VIII), (IX) y/o (XI). En un aspecto más preferido de la invención, se proporcionan compuestos intermedios de fórmulas (III), (V) y/o (VIII) y se describen compuestos intermedios de fórmula (IV) en este documento.

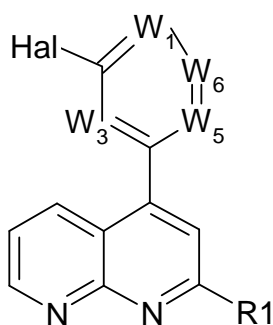


(III)

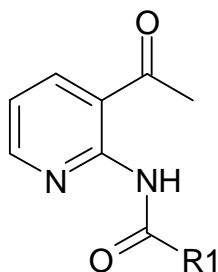


10

(IV)



(V)



15

(VIII)

donde

R6 indica Hal, o B(OH)₂,

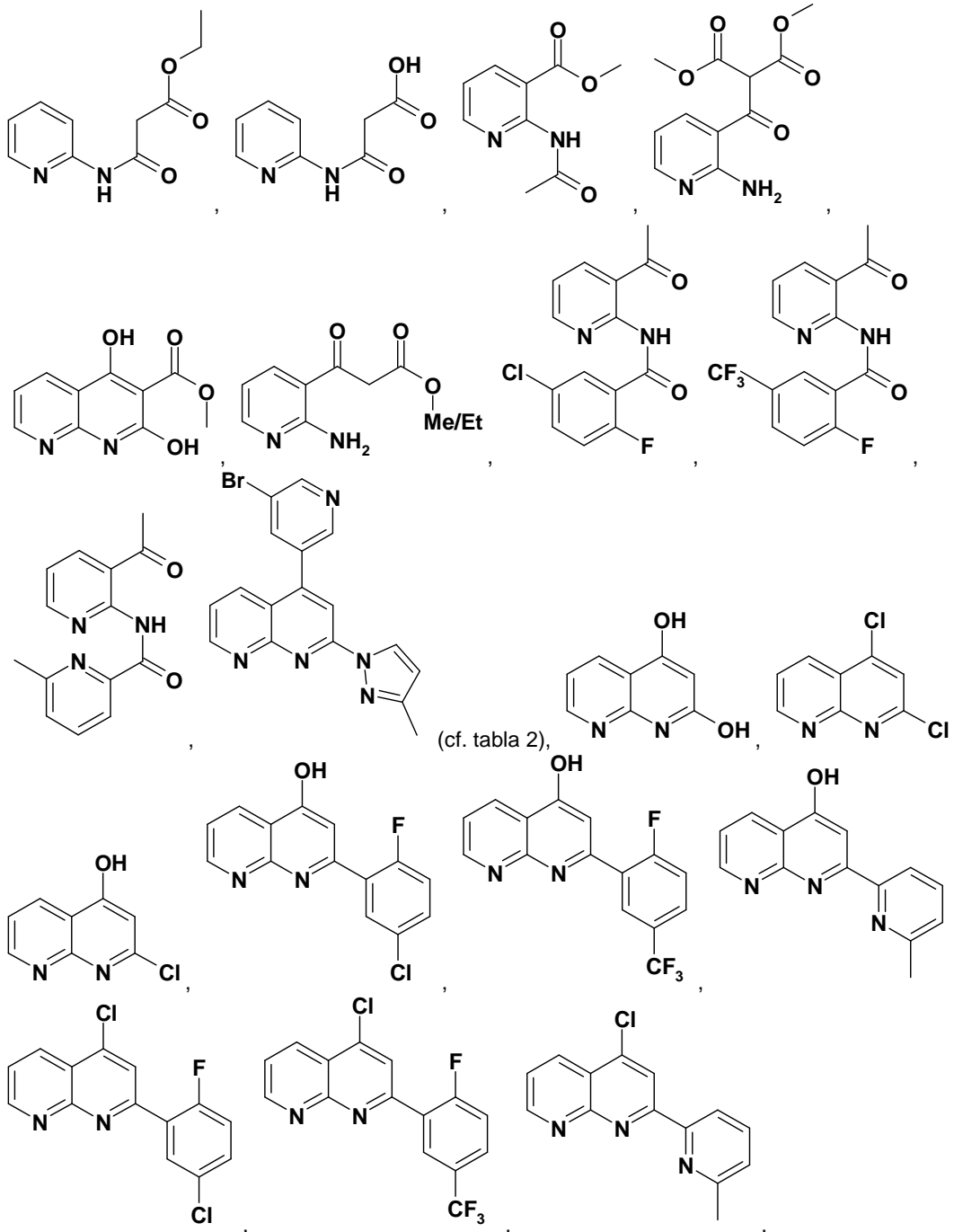
R7 indica Hal, OH, ácido borónico o un éster de ácido borónico,

R1 indica fenilo o un heteroarilo monocíclico de 4-8 átomos que incluye 1-3 átomos de N, cada uno de los cuales está mono, di o trisustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, CN y OA; y

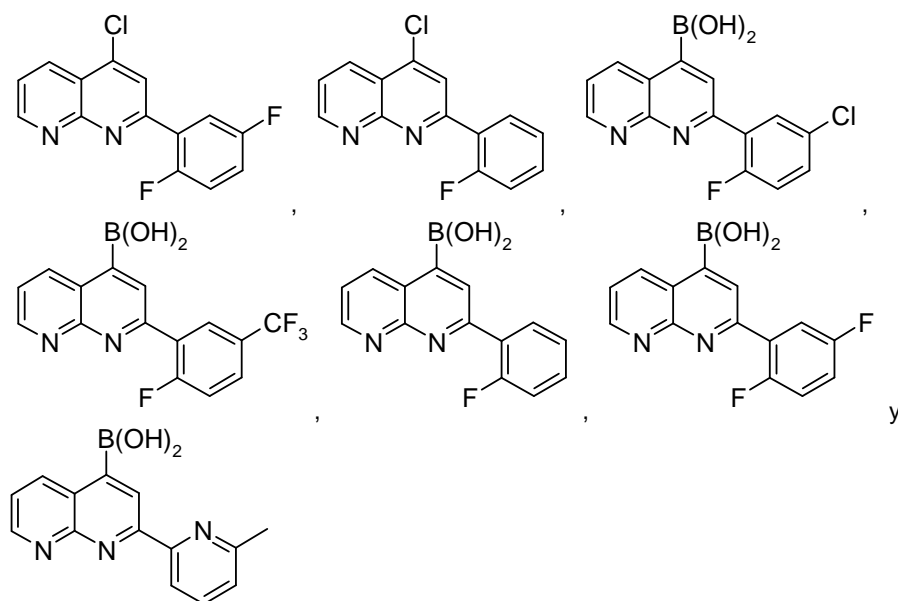
R2, W₁, W₃, W₅, W₆ y Hal tienen el mismo significado que se define anteriormente;

y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

5 Los productos intermedios modelo muy preferidos para la producción de compuestos de fórmula (I) se seleccionan a partir del grupo de:



10



5 Tabla 2: Características del compuesto intermedio preferido 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-[1,8]naftiridina

Estructura	Nombre; Masa	HPLC /EM tR [min]	HPLC/E M [M+H]	Actividad T β R (Ejemplo 36)	Actividad T β R (Ejemplo 35A)
	4-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-[1,8]naftiridina M 366,2	2,04	366	>10 μ M	>10 μ M

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser modificados, como por ejemplo hidrogenados o reducidos con un metal, para eliminar el cloro, o incorporarse en una reacción de sustitución, y/o ser transformados con un ácido o una base en una sal, preferiblemente con un ácido fuerte. Hay disponibles numerosos artículos y métodos que son útiles para un experto en la materia con respecto a química orgánica, estrategias y técnicas químicas, rutas de síntesis, protección de compuestos intermedios, procedimientos de escisión y purificación, aislamiento y caracterización. Un experto en la materia conoce las modificaciones químicas generales. La halogenación de arilos o la sustitución de hidroxilo por halógenos de ácidos, alcoholes, fenoles y sus estructuras tautoméricas se puede realizar preferiblemente mediante el uso de POCl₃, o SOCl₂, PCl₅, SO₂Cl₂. En algunos casos también es útil el cloruro de oxalilo. Las temperaturas pueden variar desde 0 °C a reflujo, dependiendo de la reacción para halogenar una estructura piridona o un ácido carboxílico o un ácido sulfónico. El tiempo también se ajustará de minutos a varias horas o incluso toda la noche. De forma similar, la alquilación, la formación de éter, la formación de éster y la formación de amida son conocidas por los expertos en la materia. La arilación con ácidos arilborónicos se puede realizar en presencia de un catalizador Pd, un ligando apropiado y una base, preferiblemente una sal carbonato, fosfato o borato de sodio, potasio o cesio. Se pueden usar bases orgánicas, como Et₃N, DIPEA o el DBU más básico. Los solventes pueden variar también, de tolueno, dioxano, THF, diglima, monoglima, alcoholes, DMF, DMA, NMP, acetonitrilo, en algunos casos incluso agua, y otros. Los catalizadores usados normalmente como Pd (PPh₃)₄, o precursores de catalizadores Pd(0) de tipo Pd(OAc)₂ o PdCl₂ han avanzado a catalizadores más complejos con ligandos más eficaces. En arilaciones C-C, en lugar de ácidos borónicos y ésteres (acoplamiento de Stille), son útiles las sales aril-trifluoroborato de potasio (acoplamiento de Suzuki-Miyaura), órgano-silanos (acoplamiento de Hiyama), reactivos de Grignard (Kumada), organilos de cinc (acoplamiento de Negishi) y organilos de estaño (acoplamiento de Stille). Esta experiencia se puede transferir a N y O-arilaciones. Hay disponibles numerosos artículos y métodos que son útiles para los expertos en la materia con respecto a la N-

arilación e incluso a anilinas deficientes en electrones (Biscoe y col. JACS 130: 6686 [2008]), y con anilinas y cloruros de arilo (Fors y col. JACS 130: 13552 [2008]), así como para O-arilación usando catálisis por Cu y catálisis por Pd.

En el paso final de los procesos anteriores, se proporciona opcionalmente una sal del compuesto según las fórmulas (I) a (XVII), preferiblemente la fórmula (I). Los compuestos mencionados según la invención pueden usarse en sus formas finales no salinas. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden obtener a partir de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la invención se preparan, en su mayor parte, por métodos convencionales. Si el compuesto según la invención contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para obtener la sal de adición de base correspondiente. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido sódico e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se incluyen igualmente las sales de aluminio de los compuestos según la invención. En el caso de determinados compuestos según la invención, las sales de adición de ácido pueden formarse tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la invención se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, aunque esto no represente una restricción.

Con respecto a lo establecido anteriormente, puede observarse que las expresiones «sal farmacéuticamente aceptable» y «sal fisiológicamente aceptable», que se usan indistintamente en este documento, en la conexión presente se refieren a un principio activo que comprende un compuesto según la invención en forma de una de sus sales, en especial si esta forma de sal confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizada anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

También es objeto de la presente invención el uso de compuestos según la fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos para la inhibición *in vitro* de proteínas que consumen ATP, especialmente quinasas. El término «inhibición» indica cualquier reducción en la actividad quinasa, lo que se basa en la acción de los compuestos de la invención específicos capaces de interactuar con la quinasa diana de manera que se haga posible el reconocimiento, unión y bloqueo. Los compuestos se caracterizan por dicha alta afinidad por al menos una quinasa que se asegure una unión fiable y preferiblemente un bloqueo completo de la actividad quinasa. Más preferiblemente, las sustancias son mono-específicas para garantizar un reconocimiento exclusivo y dirigido de la quinasa diana única elegida. En el contexto de la presente invención, el término «reconocimiento», sin estar limitado a ello, se refiere a cualquier tipo de interacción entre las sustancias específicas y la diana, especialmente asociación o unión covalente o no covalente, como por ejemplo un enlace covalente, interacciones hidrófobas/hidrófilas, fuerzas de van der Waals, pares de iones, enlaces de hidrógeno, interacciones ligando-receptor y similares. Dicha asociación también puede abarcar la presencia de otras moléculas como péptidos, proteínas o secuencias nucleotídicas. La presente interacción receptor/ligando se caracteriza por una alta afinidad, alta selectividad y una reactividad mínima o incluso nula con otras moléculas diana para excluir efectos nocivos y perjudiciales en los sujetos tratados.

En una realización de la presente invención, las quinasas pertenecen al grupo de tirosina quinasas y de serina/treonina quinasas. En una realización preferida de la invención, las quinasas se seleccionan a partir del grupo de TGF-beta, RON, TAK1, CHK2, PDK1, Met, PKD1, MINK1, SAPK2-alfa, SAPK2-beta, MKK1, GCK, HER4, ALK1, ALK2, ALK4, ALK5 y Tbr de tipo II. Es más preferible inhibir las serina/treonina quinasas. Las quinasas más preferibles que se desea inhibir son el receptor quinasa de TGF-beta, RON, TAK1 y/o CHK2, muy preferiblemente el receptor quinasa de TGF-beta.

Las quinasas se inhiben especialmente al 50 % si la concentración de los compuestos es inferior a 10 μM , preferiblemente menos de 1 μM , más preferiblemente menos de 0,1 μM . Dicha concentración también se conoce como IC_{50} .

5 Los compuestos según la invención muestran preferiblemente una actividad biológica ventajosa que se puede demostrar fácilmente en ensayos enzimáticos, por ejemplo ensayos como los que se describen en este documento. En estos ensayos enzimáticos, los compuestos según la invención preferiblemente muestran y causan un efecto inhibidor que normalmente está documentado por valores de IC_{50} en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo de concentraciones micromolares y, más preferiblemente, en el intervalo de concentraciones nanomolares.

10 Como se describe en este documento, estas vías de señalización son relevantes para diversas enfermedades. En consecuencia, los compuestos según la invención son útiles en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que dependen de dichas vías de señalización mediante la interacción con una o más de estas vías de señalización. La presente invención, por tanto, se refiere a compuestos según la invención como promotores o inhibidores, preferiblemente como inhibidores, de las vías de señalización descritas en este documento, en particular de la vía de señalización de TGF- β .

15 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son interesantes para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

20 La susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante análisis *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente como para permitir que los principios activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, generalmente entre aproximadamente una hora y una semana. El análisis *in vitro* se puede realizar usando células en cultivo procedentes de una muestra de biopsia. A continuación, se cuentan las células viables que quedan tras el tratamiento.

25 Para la identificación de una vía de transducción de señales y para la detección de interacciones entre diversas vías de transducción de señales, varios científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos idóneos, por ejemplo modelos de cultivo celular (p. ej., Khwaja y col., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (p. ej., White y col., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de ciertas etapas de la cascada de transducción de señales pueden utilizarse compuestos que interaccionan para modular la señal (p. ej., Stephens y col., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden ser útiles como reactivos para el análisis de vías de transducción de señales dependientes de quinasas en modelos animales y/o de cultivo celular o en las enfermedades mencionadas en esta solicitud.

35 La medición de la actividad quinasa es una técnica bien conocida por los expertos en la materia. Los sistemas de análisis genéricos para la determinación de la actividad quinasa usando sustratos, por ejemplo histona (p. ej., Alessi y col., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de mielina, se describen en la literatura (p. ej., Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

40 Para la identificación de inhibidores quinasa se dispone de diversos sistemas de análisis. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg y col., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo FlashPlate, se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con γATP . En presencia de un compuesto inhibidor, se puede detectar una señal radioactiva reducida, o ausencia completa de señal. Adicionalmente, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTR-FRET, por sus siglas en inglés) y de polarización fluorescente (PF) son adecuadas como métodos de ensayo (Sills y col., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214). Otros métodos no radiactivos de ensayo tipo ELISA usan fosfoanticuerpos específicos (fosfo-Ac). El fosfo-Ac se une solo al sustrato fosforilado. Esta unión se puede detectar mediante quimioluminiscencia usando un anticuerpo secundario antioveja conjugado con peroxidasa.

45 En uso descrito en este documento puede realizarse ya sea en modelos *in vitro* o *in vivo*. La inhibición se puede controlar mediante técnicas descritas en el transcurso de la presente memoria descriptiva. El uso *in vitro* se aplica preferiblemente a muestras de seres humanos que padecen cáncer, crecimiento tumoral, crecimiento metastásico, fibrosis, restenosis, infección por VIH, enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, inflamación y trastornos de la cicatrización de heridas, angiogénesis, sistema cardiovascular, hueso, SNC y/o SNP. El análisis de varios compuestos específicos y/o derivados de los mismos hace posible la selección de ese principio activo que es más adecuado para el tratamiento del sujeto humano. La tasa de dosis *in vivo* del derivado elegido se preajusta de forma ventajosa a la susceptibilidad de la quinasa y/o a la gravedad de la enfermedad del sujeto en concreto con respecto a los datos obtenidos *in vitro*. Por tanto, la eficacia terapéutica se potencia considerablemente. Asimismo, las consecuentes explicaciones de la presente memoria descriptiva referentes al uso

de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados para la producción de un medicamento para el control y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico se considera válido y aplicable sin restricciones al uso del compuesto para la inhibición de la actividad quinasa si es conveniente.

5 La invención además se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención, y/o derivados, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

10 En el significado de la invención, un «adyuvante» indica cada sustancia que permite, intensifica o modifica una respuesta específica contra el principio activo de la invención si se administra simultánea, contemporánea o secuencialmente. Los adyuvantes conocidos para soluciones para inyección son, por ejemplo, composiciones de aluminio, como hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, saponinas, como QS21, muramildipéptido o muramiltripéptido, proteínas, como gamma interferón o TNF, M59, escualeno o polioles.

En consecuencia, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad eficaz de al menos un compuesto según la fórmula (I) y/o sales del mismo fisiológicamente aceptables junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables.

15 Un «medicamento», «composición farmacéutica» o «fomulación farmacéutica» en el significado de la invención es cualquier agente en el campo de la medicina, que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o preparaciones de los mismos que se pueden usar en la profilaxis, terapia, seguimiento o tratamiento posoperatorio de pacientes que sufren enfermedades, las cuales están asociadas con la actividad quinasa, de tal forma que se pueda establecer, al menos temporalmente, una modificación patológica de su afección general o de la afección de regiones en particular.

20 Asimismo, el principio activo puede administrarse solo o en combinación con otros tratamientos. Se puede lograr un efecto sinérgico mediante el uso de más de un compuesto en la composición farmacéutica, es decir, el compuesto de fórmula (I) se combina con al menos otro fármaco como principio activo, que es otro compuesto de fórmula (I) o un compuesto con un esqueleto estructural diferente. Los principios activos se pueden usar simultánea o secuencialmente.

25 Los presentes compuestos son idóneos para la combinación con fármacos antineoplásicos conocidos. Estos fármacos antineoplásicos conocidos incluyen los siguientes: (1) moduladores de receptores de estrógenos, (2) moduladores de receptores de andrógenos, (3) modulares de receptores retinoides, (4) agentes citotóxicos, (5) agentes antiproliferativos, (6) inhibidores de la prenil-proteína transferasa, (7) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (8) inhibidores de la proteasa de VIH, (9) inhibidores de la transcriptasa inversa y (10) otros inhibidores de la angiogénesis.
30 Los presentes compuestos son particularmente idóneos para su administración al mismo tiempo que la radioterapia. Se han descrito en la técnica los efectos sinérgicos de la inhibición de VEGF en combinación con la radioterapia (véase el documento WO 00/61186).

35 En este documento se describe un conjunto (kit) compuesto por envases independientes de una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento. El conjunto comprende contenedores adecuados, como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas independientes, que contienen una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sales, derivados, solvatos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y una cantidad eficaz de un principio activo de
40 medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

45 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Estas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del principio activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).

50 La composición farmacéutica de la invención se produce de una forma conocida usando vehículos, diluyentes y/o aditivos sólidos o líquidos comunes y adyuvantes habituales para ingeniería farmacéutica y con una dosis apropiada. La cantidad de material excipiente que se puede combinar con el principio activo para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Entre los excipientes adecuados se incluyen sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para las diferentes vías de administración, como enteral (p. ej., oral), parenteral o aplicación tópica, y que no reaccionan con los compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos. Son ejemplos de excipientes adecuados el agua, aceites vegetales, alcoholes

bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de que sea necesario su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Huelga decir que, además de los constituyentes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes normales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden contener sabores.

En una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica se administra por vía oral o parenteral, más preferiblemente oral. En particular, el principio activo se proporciona en forma hidrosoluble, como una sal farmacéuticamente aceptable, que se supone incluye tanto sales de adición de ácido como de base. Además, los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos se pueden liofilizar y los liofilizados resultantes pueden usarse, por ejemplo, para producir preparaciones para inyección. Las preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas y/o pueden comprender compuestos auxiliares, como proteínas transportadoras (p. ej., albúmina sérica), lubricantes, conservantes, estabilizantes, cargas, agentes quelantes, antioxidantes, solventes, agentes de unión, agentes de suspensión, agentes humectantes, emulsionantes, sales (para influir en la presión osmótica), sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y uno o más principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas. Los aditivos son bien conocidos en la técnica y se utilizan en diferentes formulaciones.

Los términos «cantidad eficaz», «dosis eficaz» o «dosis» se usan indistintamente en este documento e indican una cantidad del compuesto farmacéutico que tiene un efecto profiláctica o terapéuticamente relevante sobre una enfermedad o patología, es decir, que causa en un tejido, sistema, animal o humano la respuesta biológica o médica buscada o deseada, por ejemplo, por un investigador o un médico. Un «efecto profiláctico» reduce la probabilidad de desarrollar una enfermedad o incluso previene la aparición de una enfermedad. Un «efecto terapéuticamente relevante» alivia en cierto grado uno o más síntomas de una enfermedad o recupera la normalidad parcial o completamente de uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causantes de la enfermedad o patología. Además, la expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias: mejora del tratamiento, curación, prevención o eliminación de la enfermedad, síndrome, afección, dolencia, trastorno o efectos secundarios o también reducción de la progresión de una enfermedad, afección o trastorno. La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

La dosis o intervalo de dosis correspondiente para la administración de la composición farmacéutica según la invención es suficientemente alta como para conseguir el efecto profiláctico o terapéutico deseado de reducción de los síntomas de las enfermedades, cáncer y/o enfermedades fibróticas mencionados anteriormente. Se entenderá que el nivel de dosis, frecuencia y periodo de administración específicos para cualquier humano en particular dependerá de diversos factores como la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el momento y vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad en particular a la que se aplica la terapia específica. Usando medios y métodos bien conocidos, un experto en la materia puede determinar la dosis exacta mediante la experimentación habitual. Las explicaciones previas de la presente memoria descriptiva son válidas y aplicables sin restricciones a la composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula (I) si es conveniente.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. La concentración del principio profiláctica o terapéuticamente activo en la formulación puede variar de aproximadamente el 0,1 al 100 % en peso. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran en dosis de aproximadamente 0,5 a 1000 mg, más preferiblemente entre 1 y 700 mg, más preferiblemente entre 5 y 100 mg por unidad de dosis. Generalmente, dicho intervalo de dosis es apropiado para la incorporación diaria total. En otros términos, la dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,02 y 100 mg/kg de peso corporal. La dosis específica para cada paciente depende, sin embargo, de una gran variedad de factores como ya se ha descrito en la presente memoria

descriptiva (p. ej., dependiendo de la afección tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente). Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis, o parte de una dosis, diaria como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica.

Aunque, en última instancia, el médico o veterinario responsable del tratamiento tiene que determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención teniendo en cuenta numerosos factores (p. ej., la edad y el peso del animal, la afección concreta que requiere tratamiento, la gravedad de la enfermedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración), una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para el tratamiento del crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de colon o de mama, está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y normalmente en particular en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis única al día o normalmente en una serie de dosis divididas (como por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz de compuesto según la invención *per se*. Puede asumirse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

La composición farmacéutica de la invención puede emplearse como medicamento en medicina humana y veterinaria. Según la invención, los compuestos de fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos son adecuados para el control y/o tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades que están causadas, mediadas y/o se propagan mediante la actividad quinasa. Se prefiere especialmente que las enfermedades se seleccionen a partir del grupo de cáncer, crecimiento tumoral, crecimiento metastásico, fibrosis, restenosis, infección por VIH, trastornos neurodegenerativos, aterosclerosis, inflamación y trastornos de la cicatrización de heridas, angiogénesis, sistema cardiovascular, hueso, SNC y/o SNP. Debe entenderse que el huésped del compuesto se incluye en el alcance de protección según la presente invención.

Se da especial preferencia al tratamiento y/o control de un tumor y/o enfermedad cancerosa. El tumor se selecciona preferiblemente a partir del grupo de tumores del epitelio escamoso, vejiga, estómago, riñones, cabeza, cuello, esófago, cuello uterino, tiroides, intestino, hígado, cerebro, próstata, aparato urogenital, sistema linfático, laringe y/o pulmón.

El tumor además se selecciona preferiblemente a partir del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón microcíticos, cáncer pancreático, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama. Además, se da preferencia al tratamiento y/o control de un tumor de la sangre y del sistema inmunológico, más preferiblemente para el tratamiento y/o control de un tumor seleccionado a partir del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica. Dichos tumores se pueden designar también como cánceres en el sentido de la invención.

En una realización más preferida de la invención, los tumores anteriormente mencionados son tumores sólidos.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (I) se aplican para el control y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades retrovirales o para la producción de un medicamento para el control y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades retrovirales, respectivamente, preferiblemente de enfermedades inmunes retrovirales, más preferiblemente una infección por VIH. El agente se puede administrar para reducir la probabilidad de infección o para prevenir la infección de un mamífero con un retrovirus y la aparición de la enfermedad por anticipado, o para tratar la enfermedad causada por el agente infeccioso. Especialmente, se pueden reducir y/o prevenir las últimas etapas de internalización del virus. Es la intención de una inoculación profiláctica reducir la probabilidad de infección o prevenir la infección con un retrovirus después de la infiltración de representantes víricos únicos, por ejemplo, en una herida, de modo que la posterior propagación del virus se reduzca considerablemente, o incluso se inactive por completo. Si ya se ha producido la infección del paciente, se realiza una administración terapéutica para inactivar al retrovirus presente en el organismo o para detener su propagación. Se pueden combatir con éxito numerosas enfermedades retrovirales mediante la aplicación de compuestos de la invención, especialmente SIDA causado por el VIH.

Los compuestos naftiridina según la presente invención son también útiles contra enfermedades seleccionadas a partir del grupo de enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales, enfermedades hepáticas, síndromes asociados con fibrosis pulmonar, trastornos vasculares del colágeno, enfermedades oculares, formación de cicatrices hipertróficas o excesivas en la dermis, trastornos del tubo digestivo, cicatrización crónica del peritoneo, enfermedades neurológicas, enfermedades de las articulaciones, enfermedades que se benefician de la mejora de la función pulmonar y enfermedades debidas a una respuesta proinflamatoria, respuesta fibroproliferativa o ambas.

En este documento se describe el uso de los compuestos según la fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos para el control y/o tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades que están causadas, mediadas y/o se propagan por una actividad quinasa. Adicionalmente, en este documento se describe el uso de los compuestos según la fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el control y/o tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades que están causadas, mediadas y/o se propagan mediante la actividad quinasa. Pueden además emplearse compuestos de fórmula (I) y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos como compuestos intermedios para la preparación de principios activos de medicamentos adicionales. El medicamento se prepara preferiblemente de forma no química, por ejemplo, combinando el principio activo con al menos un vehículo o excipiente sólido, fluido y/o semifluido, y opcionalmente junto con uno o más principios activos adicionales en una forma farmacéutica apropiada.

En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula (I) y/o sales fisiológicamente aceptable de los mismos se usan para la producción de un preparado de combinación para el control y/o tratamiento profiláctico o terapéutico de tumores sólidos, en el que el preparado de combinación comprende una cantidad eficaz de un principio activo seleccionado a partir del grupo de (1) moduladores de receptores de estrógenos, (2) moduladores de receptores de andrógenos, (3) modulares de receptores retinoides, (4) agentes citotóxicos, (5) agentes antiproliferativos, (6) inhibidores de la prenil-proteína transferasa, (7) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (8) inhibidores de la proteasa de VIH, (9) inhibidores de la transcriptasa inversa y (10) otros inhibidores de la angiogénesis.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención se pueden administrar antes o después de la aparición de una enfermedad, actuando una o varias veces como terapia. Los medicamentos mencionados anteriormente del uso de la invención se usan especialmente para el tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia en cierto grado uno o más síntomas de una enfermedad autoinmune o recupera la normalidad parcial o completamente de uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causantes de la enfermedad o patología. El control se considera una clase de tratamiento siempre que los compuestos se administren en distintos intervalos, por ejemplo, para reforzar la respuesta y erradicar completamente los patógenos y/o síntomas de la enfermedad. Se puede aplicar el compuesto idéntico o compuestos diferentes. El medicamento también se puede usar para reducir la probabilidad de desarrollar una enfermedad o incluso prevenir el inicio de enfermedades asociadas con el aumento de la actividad quinasa por anticipado o para tratar los síntomas iniciales y continuos. Las enfermedades de interés para la invención son preferiblemente cáncer y/o enfermedades fibróticas. En el significado de la invención, el tratamiento profiláctico es aconsejable si el sujeto tiene alguna condición previa para las afecciones fisiológicas o patológicas mencionadas anteriormente, como una predisposición familiar, un defecto genético o una enfermedad padecida previamente.

La explicación previa de la presente memoria descriptiva referente a la composición farmacéutica es válida y aplicable sin restricciones al uso de compuestos según la fórmula (I) y sus sales para la producción de un medicamento y/o preparado de combinación para la profilaxis o tratamiento de dichas enfermedades.

En este documento se describe un método para el tratamiento de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por una actividad quinasa, donde una cantidad eficaz de al menos un compuesto según la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento. El tratamiento preferido es una administración oral o parenteral. El tratamiento de los pacientes con cáncer, crecimiento tumoral, crecimiento metastásico, fibrosis, restenosis, infección por VIH, enfermedades neurodegenerativas, aterosclerosis, inflamación y trastornos de la cicatrización de heridas, angiogénesis, sistema cardiovascular, hueso, SNC y/o SNP o personas en riesgo de desarrollar dichas enfermedades o trastornos en función de afecciones preexistentes mediante los compuestos de fórmula (I) mejora el estado de salud de todo el organismo y mejora los síntomas de estos individuos. El método es especialmente adecuado para el tratamiento de tumores sólidos.

En una realización preferida del método, el tratamiento con los presentes compuestos se combina con radioterapia. Es incluso más preferido administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I) en combinación con radioterapia y otro compuesto de los grupos (1) a (10) como se definió anteriormente. Los efectos sinérgicos de la inhibición de VEGF en combinación con radioterapia se han descrito ya previamente.

La enseñanza anterior de la invención y sus realizaciones es válida y aplicable sin restricciones al método de tratamiento si es conveniente.

En el alcance de la presente invención, se proporcionan por primera vez compuestos heteroaril-[1,8]naftiridina nuevos de fórmula (I). Los compuestos de la invención se dirigen de forma potente y/o selectiva a proteínas que consumen ATP como quinasas, especialmente a receptores quinasa del TGF β . Los compuestos de fórmula (I) y los derivados de los mismos se caracterizan por una alta especificidad y estabilidad, bajos costes de producción y una manipulación fácil. Estas características constituyen la base de una acción reproducible, en la que se incluye la falta de reactividad cruzada, y de una interacción fiable y segura con sus estructuras diana correspondientes. Esta invención también comprende el uso de los presentes derivados heteroaril-[1,8]naftiridina en la inhibición, la regulación y/o la modulación de la cascada de señalización de las quinasas, especialmente del receptor quinasa del TGF β , que se puede aplicar de forma ventajosa como herramienta de investigación y/o diagnóstico.

Además, los medicamentos y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para tratar afecciones mediadas por quinasas es una nueva estrategia prometedora para un amplio espectro de terapias que causan una reducción directa e inmediata de los síntomas en el hombre y en animales. El impacto es especialmente beneficioso para combatir de forma eficaz varias enfermedades, como cáncer, inflamación y/o enfermedades fibróticas, solos o en combinación con otros tratamientos antineoplásicos, antiinflamatorios o antifibróticos. Además de los cuadros clínicos mencionados anteriormente, los compuestos de fórmula (I), sus sales, isómeros, tautómeros, formas enantioméricas, diastereómeros, racematos, derivados, profármacos y/o metabolitos también son útiles para el diagnóstico y el tratamiento de cualquier enfermedad debida a la señalización quinasa del TGFβ, especialmente asociada con la proliferación celular y la migración celular que se quiere inhibir. Los inhibidores de bajo peso molecular se aplican por sí mismos y/o en combinación con mediciones físicas para el diagnóstico de la eficacia de cualquier método de tratamiento, como cirugía, inmunoterapia, radioterapia y/o quimioterapia; esta última significa una terapia dirigida con cualquier NME (es decir, NCE y/o NBE) como monoterapia y/o politerapia objetivo/no objetivo.

Debido a su sorprendente inhibición potente y/o selectiva de enzimas que regulan los procesos celulares mediante la transferencia de grupos fosfato del ATP a proteínas, los compuestos de la invención pueden administrarse de forma ventajosa a dosis más bajas en comparación con otros inhibidores menos potentes o selectivos de la técnica previa mientras que siguen alcanzando efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, esta reducción de dosis puede llevar de forma ventajosa a menos, o incluso nulos, efectos adversos farmacológicos. Adicionalmente, la alta selectividad de inhibición de los compuestos de la invención puede traducirse en una disminución de los efectos secundarios no deseados por sí mismos independientemente de la dosis aplicada.

Se debe entender que la terminología usada en este documento tiene el propósito únicamente de describir realizaciones en particular y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que se define solo por las reivindicaciones adjuntas. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que normalmente entiende un experto en la materia a la cual pertenece esta invención.

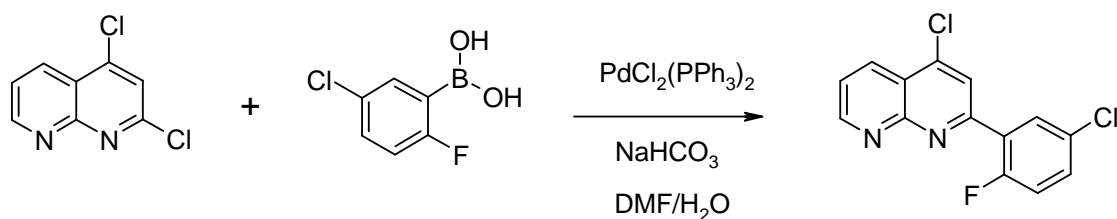
Las técnicas que son esenciales según la invención se describen en detalle en la memoria descriptiva. Otras técnicas que no se describen en detalle corresponden a métodos convencionales conocidos que son bien conocidos por los expertos en la materia, o las técnicas se describen con más detalle en las referencias, solicitudes de patente o literatura convencional citadas. Aunque se pueden usar en la práctica o análisis de la presente invención métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, los ejemplos adecuados son los descritos a continuación. Los siguientes ejemplos se proporcionan a título de ilustración y no a título de limitación. En los ejemplos se utilizan reactivos y tampones convencionales que están exentos de actividades contaminantes (siempre que sea práctico). En particular, los ejemplos son para ser realizados de modo que no se limiten a las combinaciones de características demostradas explícitamente, sino que las características del ejemplo pueden combinarse de nuevo sin restricciones si el problema técnico de la invención se resuelve.

En los ejemplos siguientes, «proceso convencional» significa: se añadió agua si era necesario, se ajustó el pH si era necesario, a valores de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrajo con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó, y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización. Los valores de R_f se determinaron en gel de sílice. El eluyente fue acetato de etilo/ metanol 9:1. Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C.

La determinación del tiempo de retención t_R [min] se realizó mediante HPLC:

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4,6 mm²
 Gradiente: A:B = 96:4 a 0:100
 Caudal: 2,4 ml/min
 Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05 %,
 Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04 %
 Longitud de onda: 220 nm

EJEMPLO 1: síntesis de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina



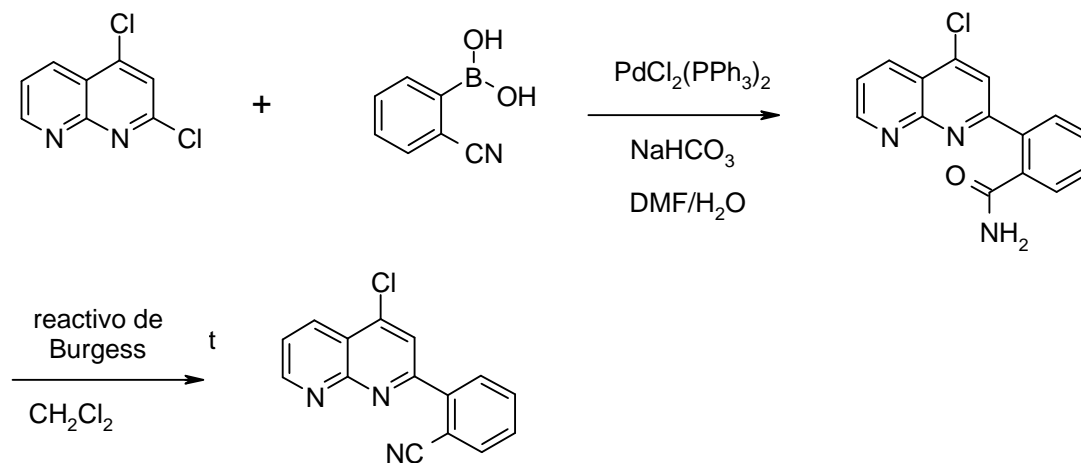
Se calentó una solución de 9,95 g (50,0 mmol) de 2,4-dicloro-[1,8]naftiridina (descrito por Koller, Chemische Berichte 60: 407 [1927]), 8,72 g (50,0 mmol) de ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico y 5,04 g (60,0 mmol) de bicarbonato sódico en 100 ml de DMF y 50 ml de agua a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 701 mg (1,0 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla se agitó durante 16 h a 80 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado se recogió mediante filtración, se secó al vacío y se recristalizó a partir de 2-propanol. Esto permitió obtener 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina como cristales amarillentos; HPLC-EM: 2,49 min, [M+H] 293.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 9,14 (dd, J=4,2, 1,9, 1H), 8,56 (dd, J=8,3, 1,9, 1H), 8,37 (dd, J=6,8, 2,7, 1H), 8,10 (d, J=1,6, 1H), 7,56 (dd, J=8,4, 4,2, 1H), 7,36 (ddd, J=8,7, 4,2, 2,8, 1H), 7,10 (dd, J=10,9, 8,8, 1H).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de forma similar:

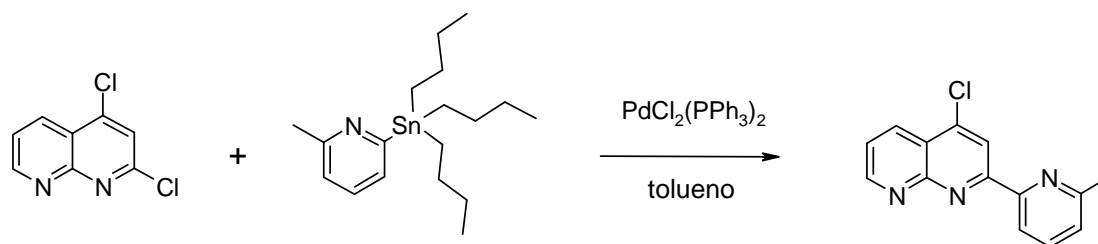
4-Cloro-2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,30 min, [M+H] 259
 4-Cloro-2-(4-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,29 min, [M+H] 259
 4-Cloro-2-(3-cloro-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,44 min, [M+H] 275
 4-Cloro-2-(3-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,49 min, [M+H] 309
 4-Cloro-2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,52 min, [M+H] 327
 4-Cloro-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,45 min, [M+H] 295
 4-Cloro-2-(2-fluoro-5-trifluorometoxi-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,63 min, [M+H] 343
 4-Cloro-2-(2,5-difluoro-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,32 min, [M+H] 277

EJEMPLO 2: síntesis de 2-(4-cloro-[1,8]naftiridin-2-il)-benzonitrilo



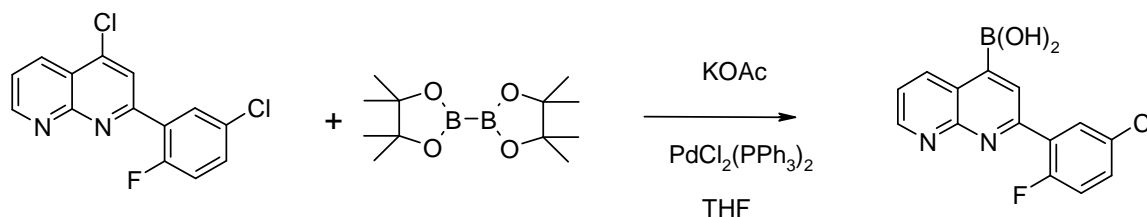
Se calentó una solución de 1,99 g (10,0 mmol) de 2,4-dicloro-[1,8]naftiridina, 1,47 g (10,0 mmol) de ácido 2-cianobencenoborónico y 1,01 g (120,0 mmol) de bicarbonato sódico en 100 ml de DMF y 50 ml de agua a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 140 mg (0,20 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla se agitó durante 16 h a 80 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó bien con agua. El residuo se secó al vacío obteniéndose 2-(4-cloro-[1,8]naftiridin-2-il)-benzamida como cristales de color amarillo; HPLC-EM: 1,55 min, [M+H] 284.

A una pasta de 970 mg (3,42 mmol) de 2-(4-cloro-[1,8]naftiridin-2-il)-benzamida en 10 ml diclorometano se añadieron 2,85 g (12,0 mmol) 1,26 g (5,27 mmol) de sal interna de hidróxido de metoxicarbonilsulfamoiil-trietilamonio (reactivo de Burgess). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se reparte entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de isopropanol obteniéndose 2-(4-cloro-[1,8]naftiridin-2-il)-benzonitrilo como cristales incoloros; HPLC-EM: 1,94 min, [M+H] 266.

EJEMPLO 3: síntesis de 4-cloro-2-(6-metilpiridin-2-il)-[1,8]naftiridina

Una solución de 1,69 g (8,47 mmol) de 2,4-dicloro-[1,8]naftiridina y 3,24 g (8,47 mmol) de 6-metil-2-(tributilestanil)-piridina en 8,5 ml de tolueno bajo atmósfera de nitrógeno se calentó a 80 °C. A continuación, se añadieron 178 mg (0,254 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla se agitó durante 16 h a 80 °C y, a continuación, se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con tolueno y éter de petróleo enfriados en hielo y se secó al vacío. Esto permitió obtener 4-cloro-2-(6-metilpiridin-2-il)-[1,8]naftiridina como agujas afieltradas de color gris; HPLC-EM: 2,25 min, [M+H] 256.

RMN ¹H (CDCl₃): δ [ppm] = 2,71 (s, 3H), 7,29 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J₁=8,3 Hz, J₂= 4,1 Hz, 1H), 7,80 (t, J=7,7 Hz, 1H), 8,66 (dd, J₁=8,1 Hz, J₂=2,0 Hz, 1H), 8,67 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,9 (s, 1H), 9,2 (dd, J₁=4,1 Hz, J₂=1,9 Hz, 1H).

EJEMPLO 4: síntesis de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico

Una pasta de 2,93 g (10,0 mmol) de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina, 3,30 g (13,0 mmol) de bis-pinacolato-diboro y 2,94 g (30,0 mmol) de acetato potásico en 40 ml de THF se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadieron 140 mg (0,20 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una solución saturada de cloruro sódico. La mezcla se agitó durante algunos minutos a temperatura ambiente. El precipitado formado de este modo se filtró con succión, se lavó con agua y THF y se secó al vacío para obtener ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico como un sólido de color gris; HPLC-EM: [M+H] 303.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,12 (dd, J=4,1, 1,9, 1H), 8,95 (s, 2H), 8,85 (dd, J=8,3, 1,8, 1H), 8,20 (d, J=2,3, 1H), 8,11 (dd, J=6,6, 2,7, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,51 (dd, J=10,6, 8,9, 1H).

En la reacción descrita anteriormente, el éster de pinacol correspondiente es el producto principal.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

Ácido 2-(6-metilpiridin-2-il)-[1,8]naftiridin-4-borónico; HPLC-EM: 1,07 min, [M+H] 266

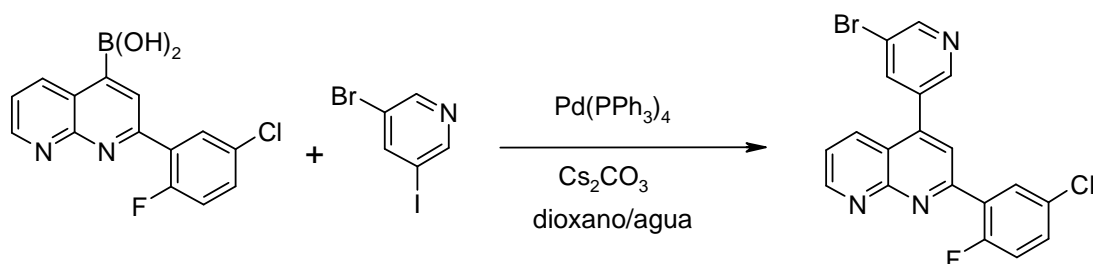
Ácido 2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico; [M+H] 337

Ácido 2-(2,5-difluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico; HPLC-EM; 1,42 min, [M+H] 287

Ácido 2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico; HPLC-EM: [M+H] 269

Ácido 2-(2-ciano-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico

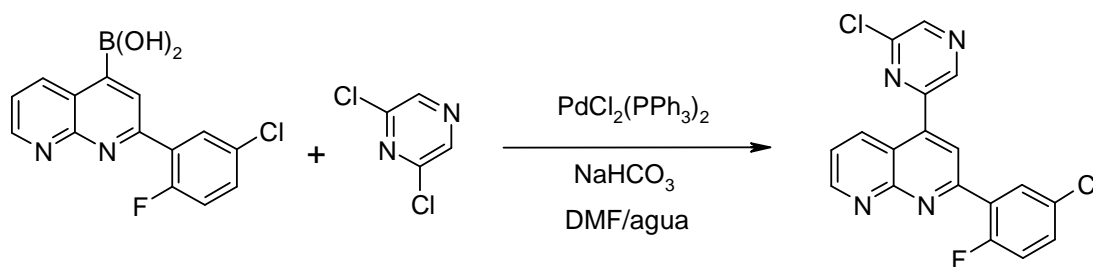
EJEMPLO 5: síntesis de 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina



5 Una pasta de 4,04 g (14,2 mmol) de 2-bromo-5-yodo-piridina, 4,74 g (15,7 mmol) de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico y 9,27 g (28,5 mmol) de carbonato de cesio en 70 ml de dioxano y 14 ml de agua se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 822 mg (0,71 mmol) de tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente que permitió obtener 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina como cristales de color
10 amarillo claro; HPLC-EM: 2,28 min, [M+H] 416.

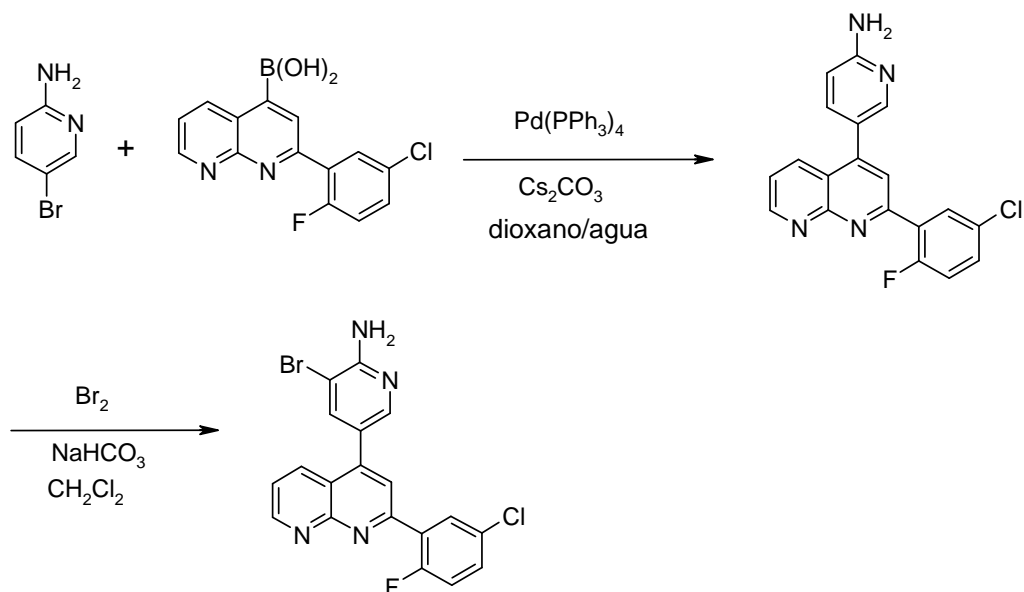
RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ = 9,22 (s, 1H), 8,94 (d, $J=1,9$, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,44 (s, 1), 8,34 (d, $J=8,0$, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,72 (dd, $J=8,3$, 4,1, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,52 (t, $J=9,7$, 1H).

EJEMPLO 5A: síntesis de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(6-cloro-pirazin-2-il)-[1,8]naftiridina



15 Una solución de 302 mg (1,00 mmol) de ácido [2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico, 194 mg (1,30 mmol) de 2,6-dicloropirazina y 101 mg (1,2 mmol) de bicarbonato sódico en 4 ml de DMF y 1 ml de agua se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadieron 14,0 mg (0,02 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(6-cloro-pirazin-2-il)-[1,8]naftiridina como cristales incoloros; HPLC-EM: 2,35 min, [M+H] 371.
20

EJEMPLO 6: síntesis de 3-bromo-5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-2-ilamina

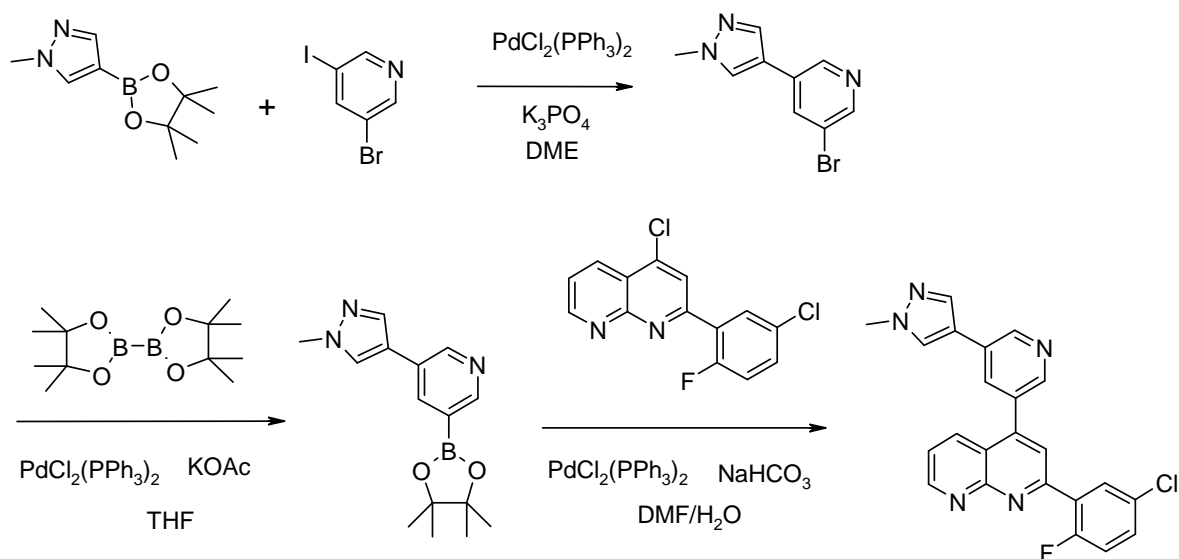


5 Una pasta de 352 mg (2,04 mmol) de 2-amino-5-bromo-piridina, 678 mg (2,24 mmol) de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico y 1,33 g (4,07 mmol) de carbonato de cesio en 10 ml de dioxano y 2 ml de agua se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 118 mg (0,10 mmol) de tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua y diclorometano. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-2-ilamina como cristales de color marrón; HPLC-EM: 1,43 min, [M+H] 351.

10 A una solución de 429 mg (1,22 mmol) de 5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-2-ilamina en 5 ml de diclorometano se añadieron 195 mg (1,84 mmol) de bicarbonato sódico. A continuación, se añadieron 94 µl (1,84 mmol) de bromuro lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y posteriormente se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para obtener 3-bromo-5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-2-ilamina como un sólido amorfo de color marrón; HPLC-EM: 2,18 min, [M+H] 431.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,16 (dd, J=4,1, 1,9, 1H), 8,45 (dd, J=8,4, 1,9, 1H), 8,24 (d, J=2,1, 1H), 8,13 (dd, J=6,6, 2,8, 1H), 8,10 (d, J=2,1, 1H), 7,96 (d, J=2,0, 1H), 7,69 (dd, J=8,4, 4,1, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (dd, J=10,7, 8,9, 1H), 6,72 (s, 2H).

EJEMPLO 7: síntesis de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina (n.º 7)



Una pasta de 4,33 g (15,3 mmol) de 3-bromo-5-yodo-piridina, 3,49 g (16,8 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 6,48 g (30,5 mmol) de fosfato tripotásico trihidrato en 30 ml de 1,2-dimetoxietano se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 321 mg (0,46 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se evaporó.

5 El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 3-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridina como cristales ligeramente amarillos; HPLC-EM: [M+H] 238/234.

Una pasta de 1,04 g (4,39 mmol) de 3-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridina, 1,48 g (5,70 mmol) de bis(pinacolato)-diboro y 1,29 g (13,2 mmol) de acetato potásico en 9 ml de THF se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 92 mg (0,13 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre un relleno de celite y el filtrado se extrajo con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de terc-butil-metil-éter obteniéndose 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina como un sólido ligeramente amarillo.

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 8,92 (d, J=2,4, 1H), 8,58 (d, J=1,6, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,08 (dd, J=2,4, 1,7, 1H), 7,99 (d, J=0,7, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,33 (s, 12H).

15

Una pasta de 147 mg (0,5 mmol) de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina, 171 mg (0,6 mmol) de 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina y 50,4 mg (0,6 mmol) de bicarbonato sódico en 1 ml de DMF y 0,5 ml de agua se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 7,0 mg (0,01 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. A continuación se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina como cristales de color amarillo; HPLC-EM: 2,09 min, [M+H] 416.

20

RMN ¹H (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] = 9,21 (dd, J=4,1, 1,8, 1H), 9,04 (d, J=2,1, 1H), 8,64 (d, J=2,0, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,27 (t, J=2,1, 1H), 8,17 (dd, J=6,6, 2,8, 1H), 8,10 (d, J=1,8, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (dd, J=8,4, 4,1, 1H), 7,68 (ddd, J=6,9, 4,6, 3,5, 1H), 7,52 (dd, J=10,6, 8,9, 1H), 3,89 (s, 3H).

25

Se sintetizaron de forma análoga los siguientes compuestos:

2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina (n.º 8); HPLC-EM: 2,17 min, [M+H] 450

30 2-(3-Cloro-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina (n.º 9); HPLC-EM: 2,08 min, [M+H] 398

4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-[1,8]naftiridina (n.º 10); HPLC-EM: 1,68 min, [M+H] 379

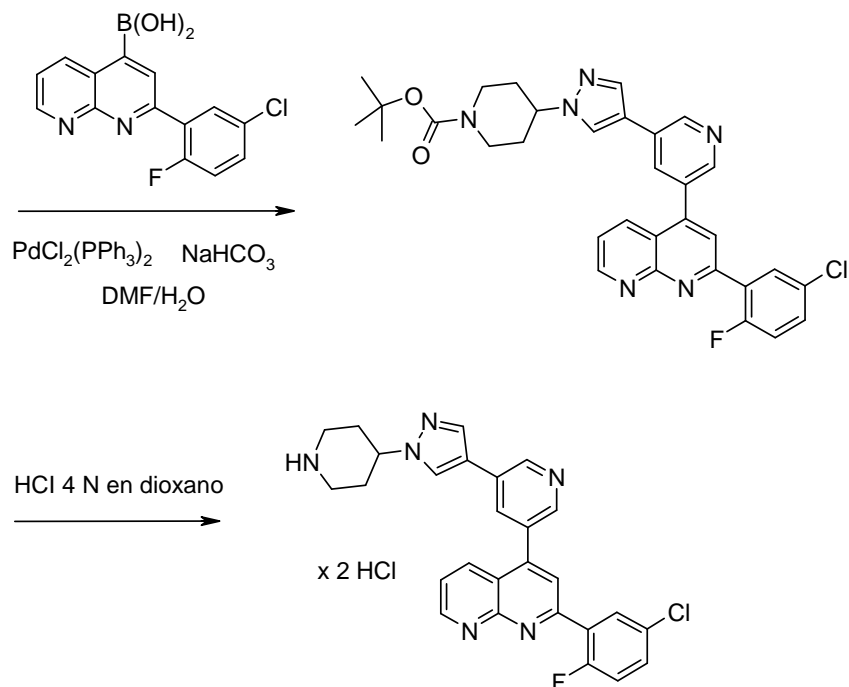
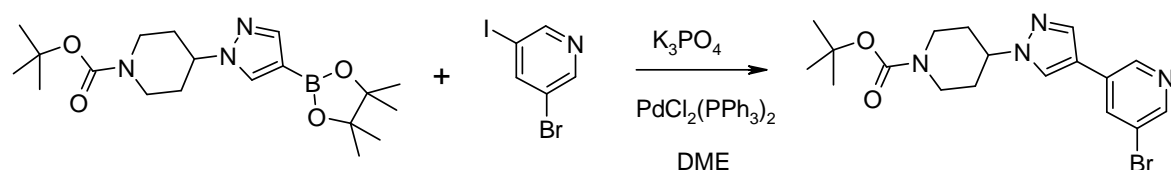
4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-2-(3-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridina (n.º 14); HPLC-EM: 2,17 min, [M+H] 432

35 2-(2-Fluoro-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina (n.º 15); HPLC-EM: 1,90 min, [M+H] 382

2-(4-Fluoro-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina (n.º 16); HPLC-EM: 1,93 min, [M+H] 382

4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-[1,8]naftiridina (n.º 17); HPLC-EM: 2,04 min, [M+H] 418

EJEMPLO 8: síntesis de diclorhidrato de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina (n.º 11)



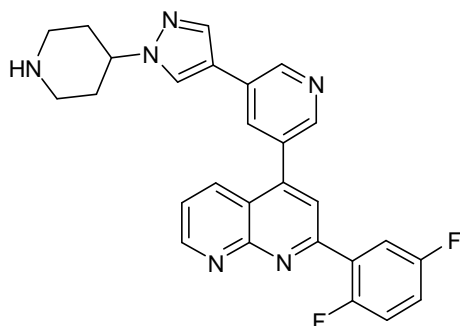
- Una pasta de 2,50 g (8,81 mmol) de 3-bromo-5-yodo-piridina, 3,66 g (9,7 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (síntesis descrita en el documento WO 2007/066187) y 3,74 g (17,6 mmol) de fosfato tripotásico trihidrato en 30 ml de 1,2-dimetoxietano se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 618 mg (0,88 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se repartió entre THF y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para obtener éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico como cristales ligeramente amarillos; HPLC-EM: 2,28 min, [M+H] 407/409.
- Una pasta de 204 mg (0,50 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico, 167 mg (0,55 mmol) de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico y 50,4 mg (0,6 mmol) de bicarbonato sódico en 2 ml de DMF y 0,5 ml de agua se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 7,0 mg (0,01 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 40 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se reparte entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente para obtener éster terc-butílico del ácido 4-(4-[5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il]-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico como cristales incoloros; HPLC-EM: 2,55 min, [M+H] 585.
- Una pasta de 155 mg (0,265 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(4-[5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il]-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico en 1,5 ml de HCl 4 N en dioxano se trató con una gota de metanol. La solución formada de este modo se dejó durante 3 horas a temperatura ambiente y posteriormente se evaporó. El residuo se trató con terc-butil-metil-éter y el sólido se recogió mediante filtración. El residuo se disolvió en agua y se liofilizó para obtener diclorhidrato de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina como un liofilizado incoloro; HPLC-EM: 1,65 min, [M+H] 485.
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,30 (m, 4H), 8,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,56 (dd, J=8,4, 1,1, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (dd, J=6,6, 2,7, 1H), 7,83 (dd, J=8,4, 4,3, 1H), 7,73 (ddd, J=8,8, 4,1, 2,8, 1H), 7,55 (dd, J=10,6, 8,9, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,38 (d, J=12,7, 2H), 3,10 (c, J=11,8, 2H), 2,22 (m, 4H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Diclorhidrato de 2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina (n.º 18); HPLC-EM: 1,73 min, [M+H] 499

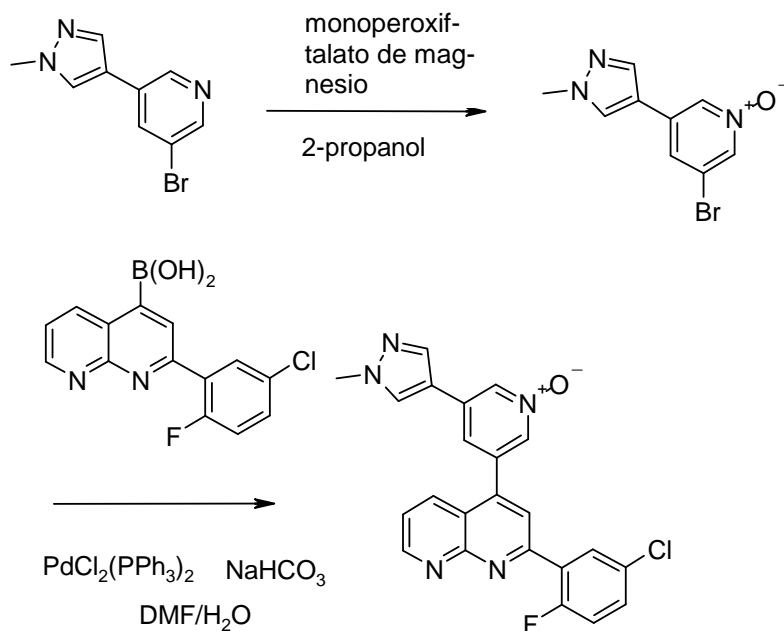
5 Diclorhidrato de 3-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (n.º 13); HPLC-EM: 1,35 min, [M+H] 500, usando éster terc-butílico del ácido 4-[4-(6-amino-5-bromo-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (síntesis descrita en el documento US 2009197862)

Diclorhidrato de 2-(2-fluoro-fenil)-4-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina (n.º 29); HPLC/EM: 1,52 min, [M+H] 451



10 2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina (n.º 47); HPLC/EM: 1,54 min, [M+H] 469

EJEMPLO 9: síntesis de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxi-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina (n.º 22)



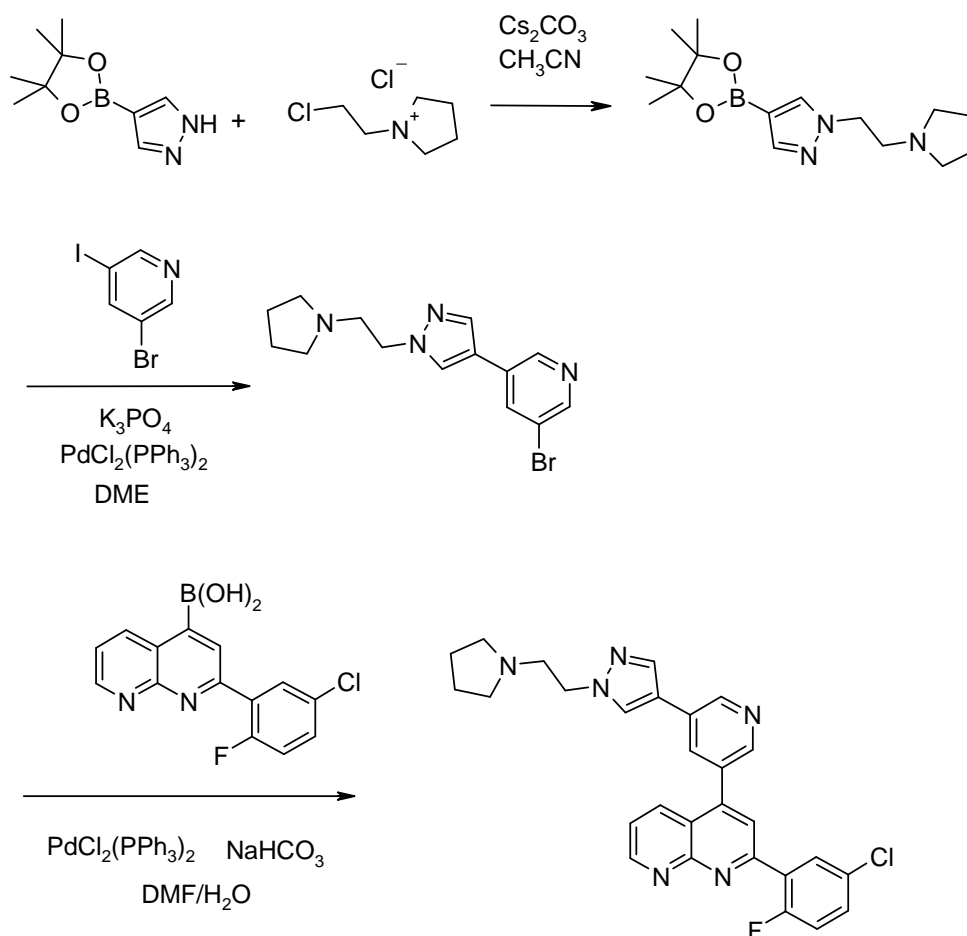
15 Una pasta de 266 mg (1,12 mmol) de 3-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridina y 1,30 g (2,23 mmol) de monoperóxiftalato de magnesio hexahidratado (85 %) en 5 ml de 2-propanol se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre una solución saturada de bicarbonato sódico y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para obtener 1-óxido de 3-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridina como un sólido ligeramente amarillo; HPLC-EM: 1,34 min, [M+H] 254/256.

20 Una pasta de 125 mg (0,49 mmol) de 1-óxido de 3-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridina, 164 mg (0,54 mmol) de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico y 50,0 mg (0,59 mmol) de bicarbonato sódico en 2 ml de DMF

y 0,5 ml de agua se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 6,9 mg (0,01 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1-oxi-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina como cristales incoloros; HPLC-EM: 1,86 min, [M+H] 432.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,21 (dd, J=4,1, 1,9, 1H), 8,78 (t, J=1,4, 1H), 8,44 (dd, J=8,4, 1,8, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 (t, J=1,4, 1H), 8,17 (dd, J=6,6, 2,8, 1H), 8,12 (d, J=1,6, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (t, J=1,3, 1H), 7,72 (dd, J=8,4, 4,1, 1H), 7,68 (ddd, J=8,7, 4,0, 2,9, 1H), 7,52 (dd, J=10,6, 8,9, 1H), 3,87 (s, 3H).

10 **EJEMPLO 10: síntesis de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 21)**



A una solución de 19,4 g (100 mmol) pinacol-éster del ácido pirazol-4-borónico en 150 ml de acetonitrilo se añadieron 32,5 g (191 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina y 87,7 g (300 mmol) de carbonato de cesio. La pasta resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró con succión y el residuo se lavó bien con acetonitrilo. El filtrado se evaporó y se disolvió en acetato de etilo. Esta solución se extrajo cuatro veces con agua y finalmente se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para obtener 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como un aceite de color marrón claro.

20 RMN ¹H (d⁶-DMSO): δ = 1,25 (s, 12H), 1,65 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,79 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,93 (s, 1H) ppm.

25 Una solución de 5,43 g (19,1 mmol) de 3-bromo-5-yodo-piridina y 6,12 g (21,0 mmol) de 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en 17 ml de 1,2-dimetoxietano se trató con 8,12 g (38,2 mmol) de fosfato tripotásico trihidrato y se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 403 mg (0,57 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 80 °C. La

mezcla de reacción se reparte entre agua y diclorometano. La fase orgánica se extrajo varias veces con HCl 1 N y se lavó con agua. Las fases acuosas se combinaron y se basificaron con NaOH acuoso al 50 %. Se añadieron salmuera y THF. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo varias veces con THF. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 3-bromo-5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridina como un aceite de color marrón; HPLC-EM: 1,29 min, [M+H] 321/323.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 8,84 (d, J=1,9, 1H), 8,49 (d, J=2,2, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (t, J=2,1, 1H), 8,06 (s, 1H), 4,23 (t, J=6,6, 2H), 2,85 (t, J=6,6, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,66 (m, 4H).

Una pasta de 161 mg (0,50 mmol) de 3-bromo-5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridina, 167 mg (0,55 mmol) de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico y 50,4 mg (0,6 mmol) de bicarbonato sódico en 2 ml de DMF y 0,5 ml de agua se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 7,0 mg (0,01 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 40 horas a 80 °C. Se añadió agua, el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina como cristales incoloros; HPLC-EM: 1,67 min, [M+H] 499.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,21 (dd, J=4,1, 1,8, 1H), 9,04 (d, J=2,0, 1H), 8,63 (d, J=1,9, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (dd, J=8,4, 1,8, 1H), 8,27 (t, J=2,0, 1H), 8,18 (dd, J=6,6, 2,7, 1H), 8,10 (d, J=1,7, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,71 (dd, J=8,4, 4,1, 1H), 7,68 (ddd, J=8,7, 4,0, 3,0, 1H), 7,51 (dd, J=10,6, 8,9, 1H), 4,25 (t, J=6,4, 2H), 2,87 (sa, 2H), 2,48 (sa, 4H), 1,66 (sa, 4H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 19); HPLC-EM: 1,74 min, [M+H] 533

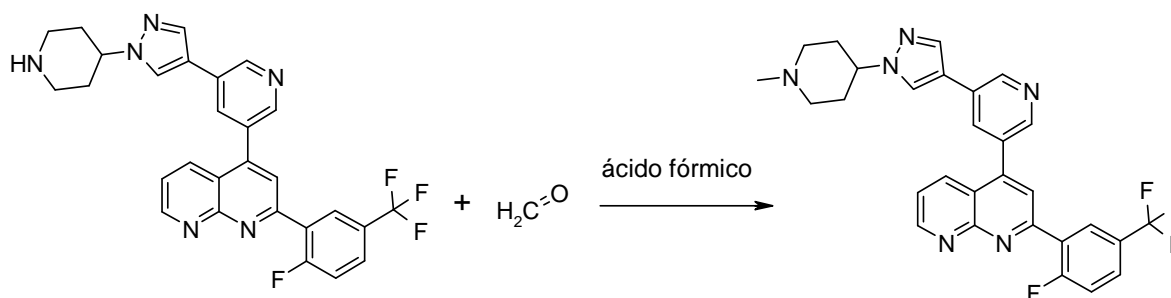
2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 24); HPLC-EM: 1,51 min, [M+H] 465

2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 26); HPLC-EM: 1,47 min, [M+H] 483

2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 77); HPLC-EM: 1,89 min, [M+H] 462

2-(2-Fluoro-fenil)-4-(5-pirazol-1-il-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina (n.º 79); HPLC-EM: 2,08 min, [M+H] 369

EJEMPLO 11: síntesis de 2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 23)

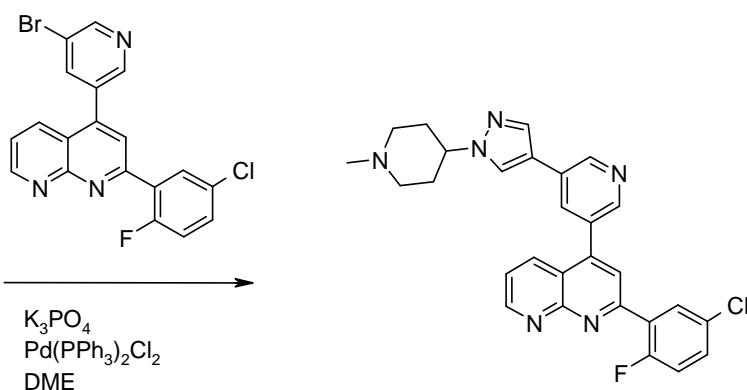
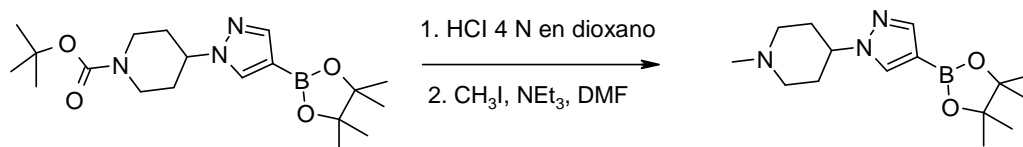


Una solución de 110 mg (0,21 mmol) de 2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-{5-[1-(1-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (síntesis descrita en el ejemplo 8) en 1 ml de ácido fórmico se trató con 54 mg (0,63 mmol) de solución acuosa de formaldehído al 35 % y se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El volumen de la mezcla de reacción se redujo al vacío y el residuo se alcalinizó fuertemente con NaOH 2 N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó en agua y se secó. El residuo se cristalizó a partir de terc-butil-metil-éter para obtener 2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina como cristales incoloros. HPLC/EM: 1,72 min, [M+H] 533.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,22 (dd, J=4,0, 1,6, 1H), 9,07 (d, J=1,8, 1H), 8,63 (d, J=1,8, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,38 (dd, J=8,4, 1,5, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,16 (d, J=1,4, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,86 (d, J=11,4, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,03 (m, 4H).

EJEMPLO 12: síntesis de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 25)

5



Una solución de 5,00 g (13,3 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico en una solución 4 N de ácido clorhídrico durante 16 horas. El precipitado formado se recogió mediante filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. Este residuo se disolvió en 20 ml de DMF y 2,6 ml (18,5 mmol) trietilamina y se añadió 0,6 ml (9,7 mmol) de yodometano. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se recogió mediante filtración y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con tolueno/acetato de etilo como eluyente para obtener 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidina como cristales incoloros; HPLC-EM: 1,29 min, [M+H] 292.

10

15

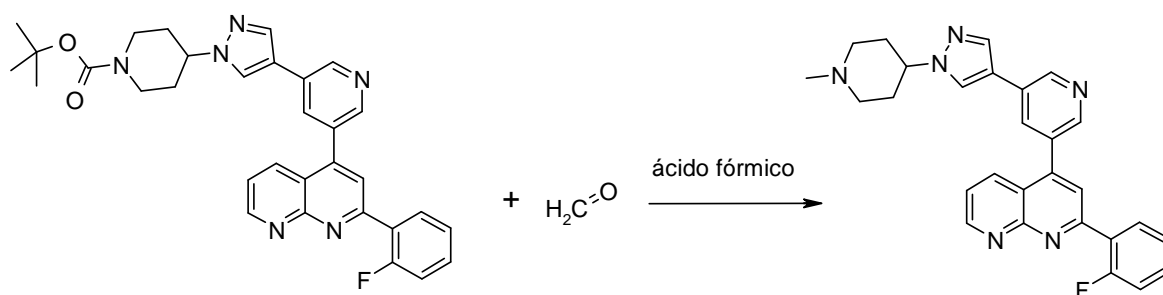
A una solución de 59,7 mg (0,144 mmol) de 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina y 55,3 mg (0,190 mmol) de 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidina se añadieron 67,2 mg (0,316 mmol) de fosfato tripotásico trihidrato. La mezcla se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 5,5 mg (0,008 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó en agua y se secó al aire. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener formato de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina como cristales incoloros; HPLC-EM: 1,29 min, [M+H] 292.

20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,22 (dd, J=4,1, 1,9, 1H), 9,07 (d, J=2,1, 1H), 8,63 (d, J=2,1, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (dd, J=8,4, 1,9, 1H), 8,30 (t, J=2,1, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,11 (d, J=0,5, 1H), 8,10 (d, J=2,0, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,53 (dd, J=10,7, 8,9, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 2,88 (d, J=11,7, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,03 (m, 4H).

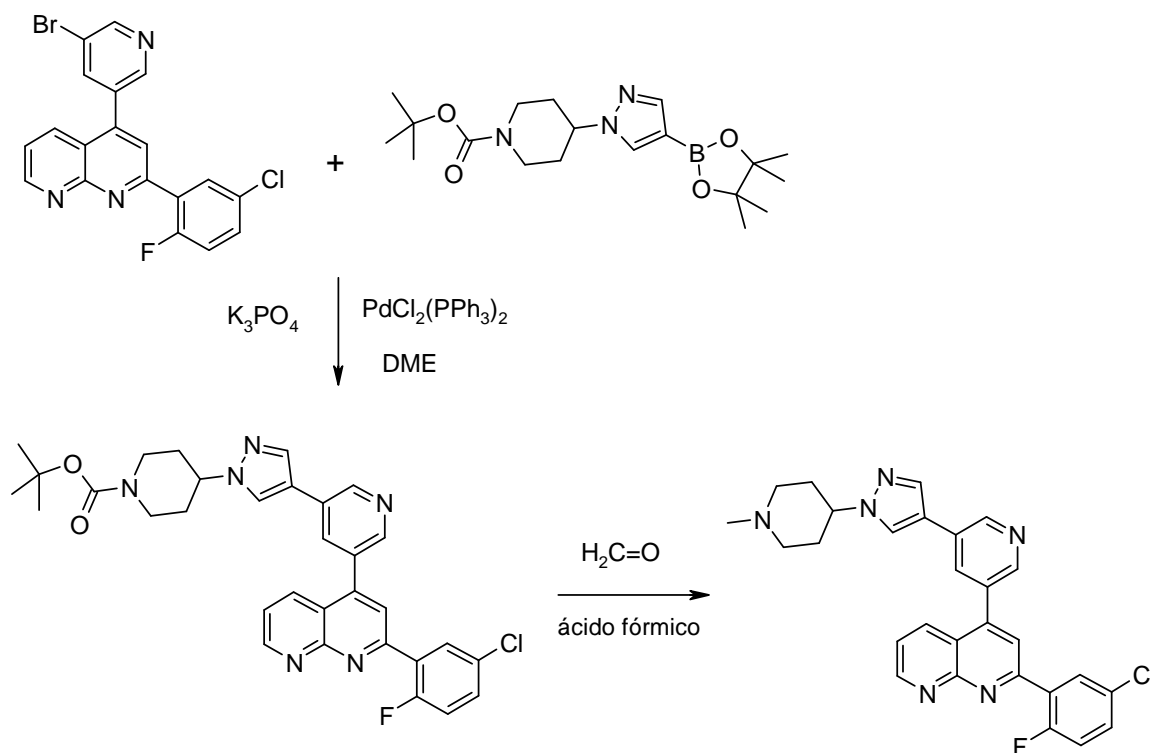
25

EJEMPLO 13: síntesis de 2-(2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 30)



Una solución de 286 mg (0,52 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(4-{5-[2-(2-fluoro-phenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (síntesis descrita en el ejemplo 8) en 1,7 ml se trató con ácido fórmico con 124 mg (1,56 mmol) de una solución acuosa de formaldehído al 35 % y se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante dos horas. El volumen de la mezcla de reacción se redujo al vacío y el residuo se repartió entre NaOH 2 N y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 2-(2-fluoro-phenil)-4-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina como un sólido blanquecino; HPLC/EM: 1,37 min, [M+H] 465.

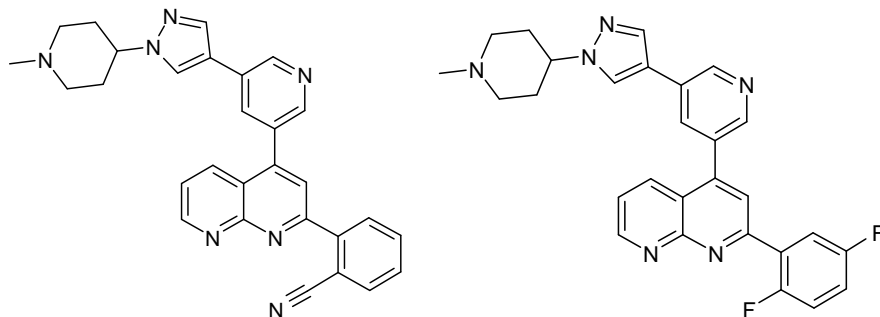
10 **EJEMPLO 14: síntesis alternativa de 2-(5-cloro-2-fluoro-phenil)-4-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 25)**



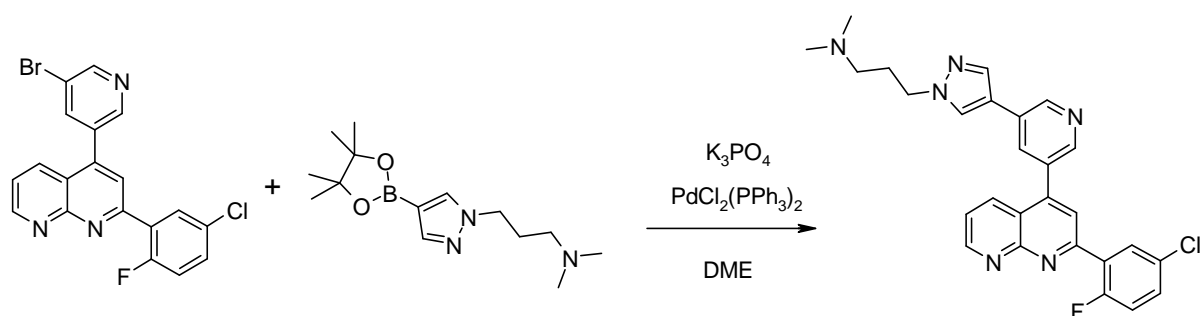
Una pasta de 2,92 g (7,04 mmol) de 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-(5-cloro-2-fluoro-phenil)-[1,8]naftiridina, 2,92 g (7,75 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico y 2,99 g (14,1 mmol) de fosfato tripotásico trihidrato en 30 ml de 1,2-dimetoxietano se calentó 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 247 mg (0,05 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y 0,1 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente para obtener éster terc-butílico del ácido 4-(4-{5-[2-(5-cloro-2-fluoro-phenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico como cristales incoloros; HPLC-EM: 2,55 min, [M+H] 585.

El siguiente paso de reacción se realizó como se describe en el ejemplo 13.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:



- 5 4-{5-[1-(1-Metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-[1,8]naftiridina (n.º 49); HPLC-EM: 1,31 min, [M+H] 462
- 2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{6-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-pirazin-2-il}-[1,8]naftiridina (n.º 51); HPLC-EM: 1,57 min, [M+H] 500
- 10 2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 58); HPLC-EM: 1,51 min, [M+H] 485
- 2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 59); HPLC-EM: 1,39 min, [M+H] 451
- 2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-{6-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-pirazin-2-il}-[1,8]naftiridina (n.º 62); HPLC-EM: 1,52 min, [M+H] 484
- 15 4-{5-[1-(1-Metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-2-fenil-[1,8]naftiridina (n.º 63); HPLC-EM: 1,47 min, [M+H] 447
- 2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[1-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 64); HPLC-EM: 1,36 min, [M+H] 451
- 20 2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 65); HPLC-EM: 1,55 min, [M+H] 485
- 2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-((S)-1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 68); HPLC-EM: 1,59 min, [M+H] 485
- 2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[1-((S)-1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 69); HPLC-EM: 1,36 min, [M+H] 451
- 25 **EJEMPLO 15: síntesis de [3-(4-{5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-propil]-dimetil-amina (n.º 27)**

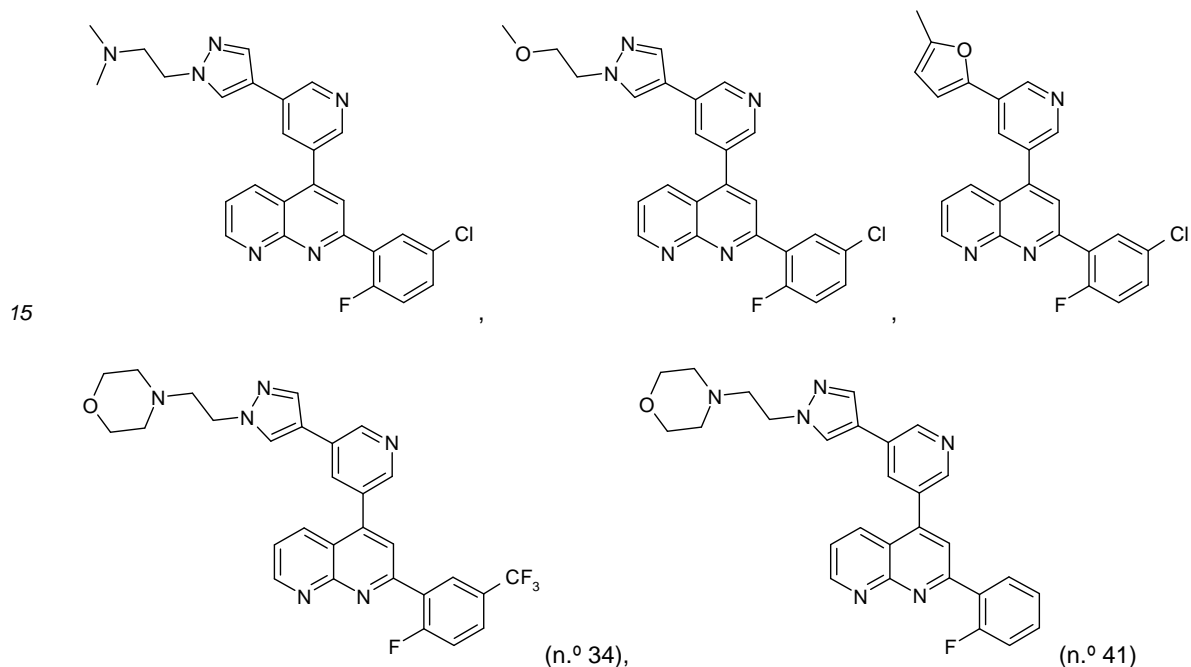


Una pasta de 500 mg (1,21 mmol) de 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina, 370 mg (1,33 mmol) de dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propil-amina y 512 mg (2,41 mmol) fosfato tripotásico trihidrato en 5 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta a 85° C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 42,3 mg (0,06 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y 17 µl de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 85 °C. La mezcla de reacción se reparte entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de acetonitrilo para obtener [3-(4-{5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-propil]-dimetil-amina como cristales de color gris claro; HPLC-EM: 1,64 min, [M+H] 487.

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,21 (dd, J=4,1, 1,8, 1H), 9,05 (d, J=2,1, 1H), 8,63 (d, J=2,0, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (dd, J=8,4, 1,8, 1H), 8,28 (t, J=2,1, 1H), 8,18 (dd, J=6,6, 2,8, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,72 (dd, J=8,4, 4,2, 1H), 7,68 (ddd, J=8,7, 4,0, 3,0, 1H), 7,52 (dd, J=10,6, 8,9, 1H), 4,16 (t, J=7,0, 2H), 2,22 (t, J=6,7, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,94 (p, J=7,0, 2H).

Los siguientes compuestos se produjeron de forma similar:

2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 28); HPLC-EM: 1,66 min, [M+H] 515,



2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-{5-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 48); HPLC-EM: 1,51 min, [M+H] 513

2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina (n.º 66); HPLC-EM: 2,33 min, [M+H] 382

20 2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[2-(1-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina (n.º 67); HPLC-EM: 2,33 min, [M+H] 382

4-{5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-bencenosulfonamida (n.º 78); HPLC-EM: 1,89 min, [M+H] 457

2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 86); HPLC-EM: 1,47 min, [M+H] 508

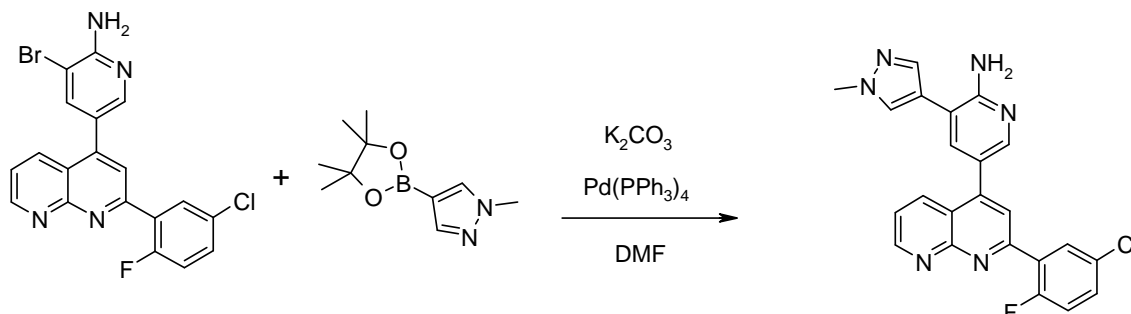
25 2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 87); HPLC-EM: 1,44 min, [M+H] 496

2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-{5-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 90); HPLC-EM: 1,46 min, [M+H] 514

2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 96); HPLC-EM: 1,66 min, [M+H] 516

[3-(4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-propil]-dimetil-amina (n.º 97); HPLC-EM: 1,64 min, [M+H] 488

EJEMPLO 16: síntesis de 5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (n.º 31)

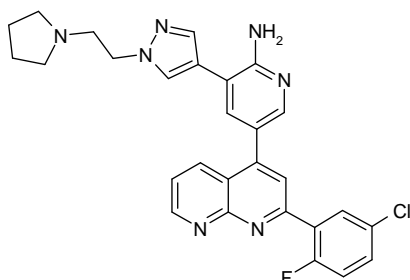


5

Una pasta de 297 mg (0,65 mmol) de 3-bromo-5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-2-ilamina, 270 mg (1,30 mmol) de éster de pinacol del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico y 270 mg (1,95 mmol) de carbonato potásico en 3 ml de DMF se purgó con nitrógeno y, a continuación, se añadieron 75 mg (0,07 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio. Esta mezcla se calentó durante 30 minutos a una temperatura de 130 °C en el microondas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina como cristales de color amarillo; HPLC-EM: 1,57 min, [M+H] 431.

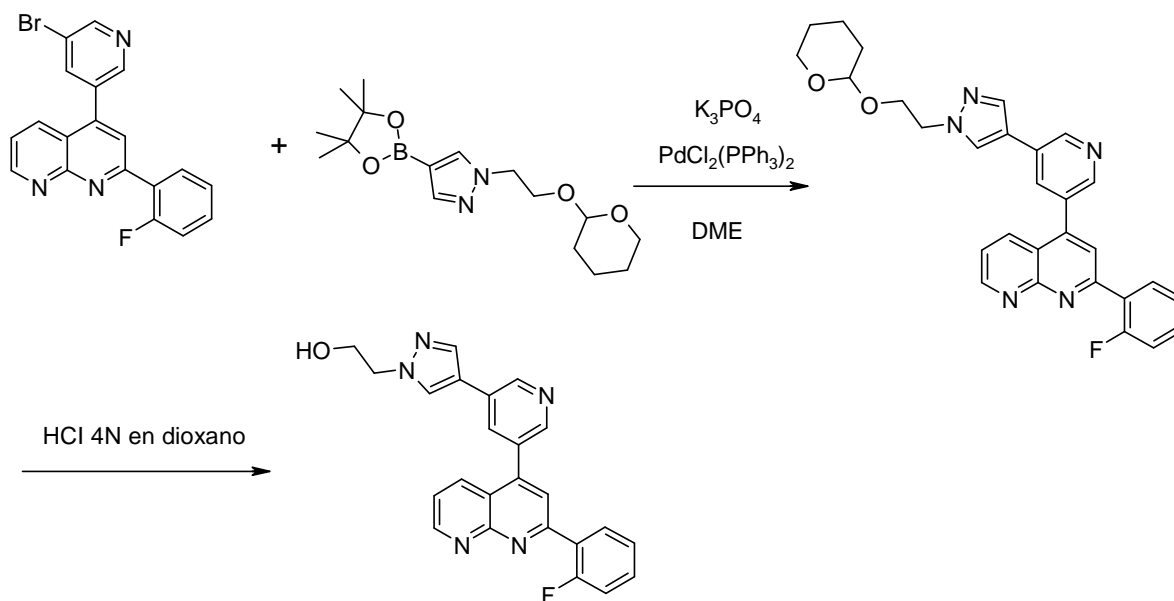
10

El siguiente compuesto se preparó de forma similar:



15

EJEMPLO 17: síntesis de 2-(4-{5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-etanol (n.º 40)



Una pasta de 380 mg (1,00 mmol) de 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina, 354 mg (1,10 mmol) de 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (preparado a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano (en analogía con el ejemplo 10) y 425 mg (2,00 mmol) de fosfato tripotásico trihidrato en 3 ml de 1,2-dimetoxietano se calentó a 85 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 35,1 mg (0,05 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y 14 µl de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 85 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 2-(2-(2-fluoro-fenil)-4-(5-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina como un sólido de color amarillo; HPLC-EM: 2,13 min, [M+H] 496.

Una solución de 219 mg (0,44 mmol) de 2-(2-(2-fluoro-fenil)-4-(5-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina en 7 ml de diclorometano se trató con 0,52 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos y el precipitado que se había formado se recogió mediante filtración. El residuo se disolvió en agua y se trató con una solución saturada de carbonato sódico. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 2-(4-{5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-etanol como cristales incoloros; HPLC-EM: 1,70 min, [M+H] 412.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,21 (dd, J=4,0, 1,8, 1H), 9,05 (d, J=2,1, 1H), 8,63 (d, J=2,0, 1H), 8,37 (m, 2H), 8,28 (t, J=2,0, 1H), 8,18 (dd, J=6,6, 2,7, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,72 (dd, J=8,4, 4,2, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,51 (dd, J=10,5, 8,9, 1H), 4,91 (t, J=5,3, 1H), 4,18 (t, J=5,6, 2H), 3,77 (c, J=5,5, 2H).

Los siguientes compuestos se produjeron de forma similar:

2-(4-{5-[2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-etanol (n.º 37); HPLC-EM: 1,97 min, [M+H] 480

2-(4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-etanol (n.º 39); HPLC-EM: 1,88 min, [M+H] 446

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,21 (dd, J=4,0, 1,8, 1H), 9,05 (d, J=2,1, 1H), 8,63 (d, J=2,0, 1H), 8,37 (m, 2H), 8,28 (t, J=2,0, 1H), 8,18 (dd, J=6,6, 2,7, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,72 (dd, J=8,4, 4,2, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,51 (dd, J=10,5, 8,9, 1H), 4,91 (t, J=5,3, 1H), 4,18 (t, J=5,6, 2H), 3,77 (c, J=5,5, 2H)

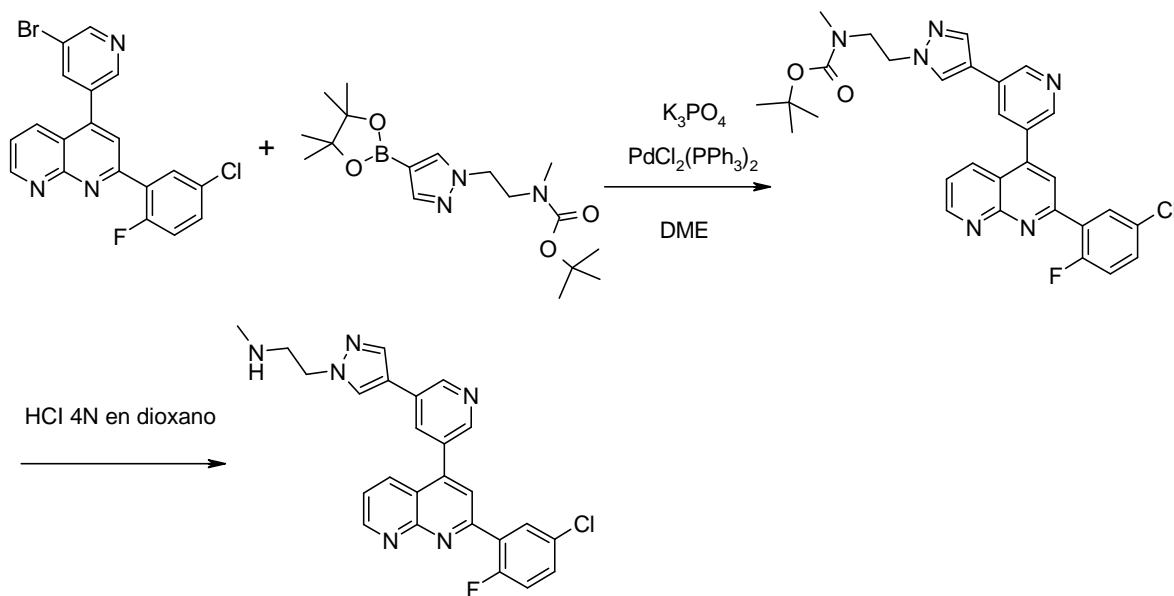
E)-4-(4-{5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-but-2-en-1-ol (n.º 84); HPLC-EM: 1,79 min, [M+H] 439

3-(4-{5-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (n.º 88); HPLC-EM: 1,70 min, [M+H] 461

3-(4-{5-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-propan-1-ol (n.º 89); HPLC-EM: 1,82 min, [M+H] 445

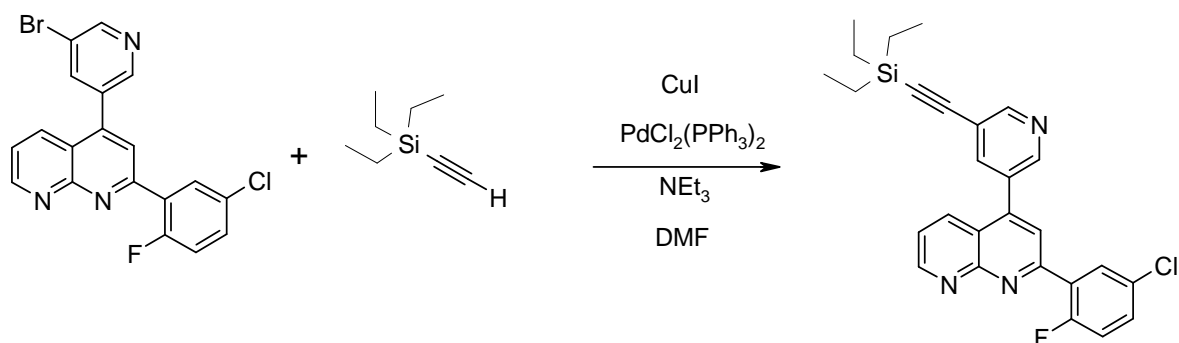
2-(4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-etanol (n.º 91); HPLC-EM: 1,88 min, [M+H] 446

5 **EJEMPLO 18: Síntesis de [2-(4-{5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-etil]-metil-amina**



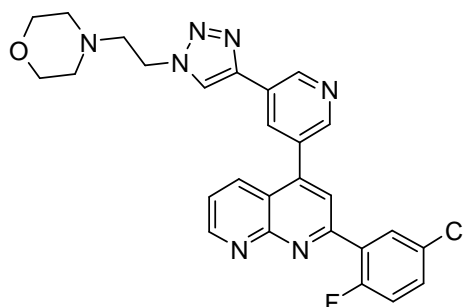
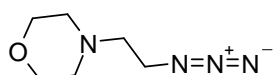
El primer paso de reacción se llevó a cabo como en el ejemplo 14, el segundo paso de reacción como en el paso 3 del ejemplo 8.

10 **EJEMPLO 19: síntesis de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 42)**



1. fluoruro de tetrabutilamonio

2. CuI
triethylamina



5 Una solución de 415 mg (1,00 mmol) de 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina en 5 ml de DMF se purgó con nitrógeno y, posteriormente se trató con 70 mg (0,10 mmol) cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II), 6,0 mg (0,03 mmol) de yoduro cuproso, 0,42 ml (3,0 mmol) de trietilamina y 450 μ l (2,5 mmol) de trietilsilil acetileno. La pasta resultante se agitó a 120 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se evaporaron para obtener 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(5-(triethylsilaniletinil-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina como un sólido de color marrón; HPLC-EM: 2,73 min, [M+H] 474.

10 Una solución de 471 mg (0,994 mmol) de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(5-(triethylsilaniletinil-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina en 6 ml de THF se trató con 1,19 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 276 μ l (1,99 mmol) de trietilamina, 190 mg (1,21 mmol) de 4-(2-azido-etil)-morfolina y 9,5 mg (0,05 mmol) de yoduro cuproso. La mezcla de reacción se agitó durante 66 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y salmuera.

15 La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina como un sólido incoloro; HPLC-EM: 1,50 min, [M+H] 516.

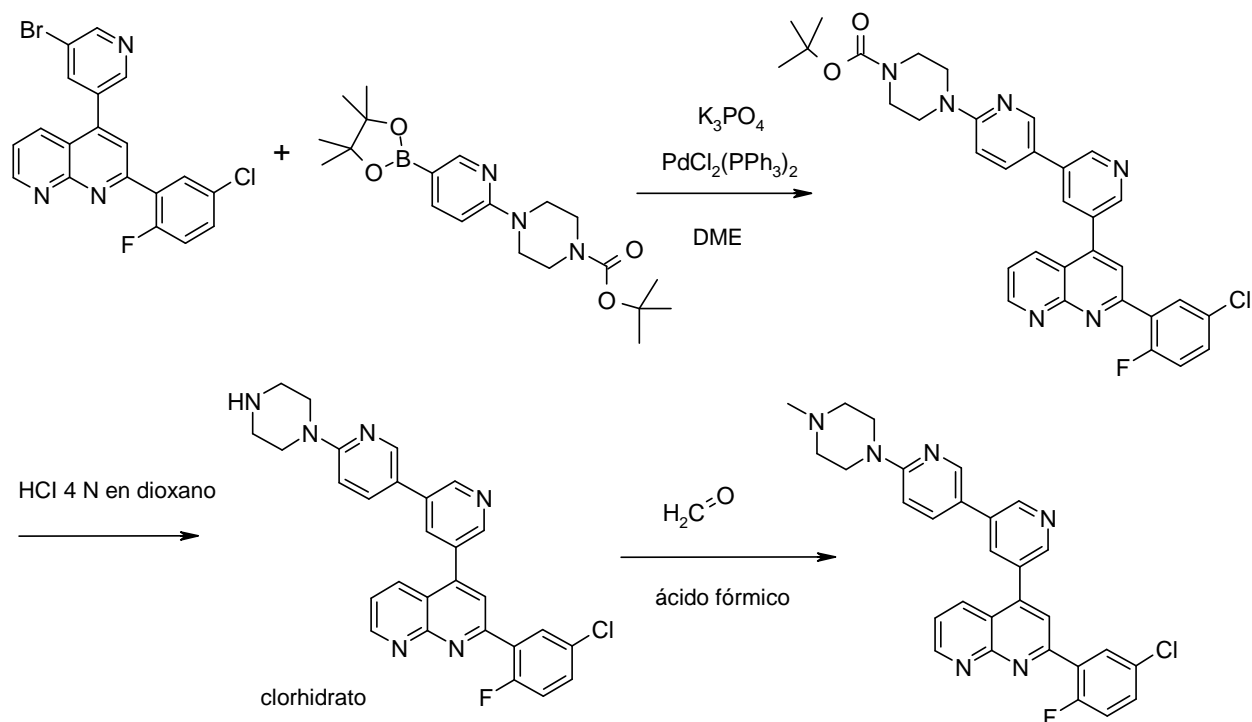
20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,28 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,80 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (d, $J=8,1$, 1H), 8,19 (d, $J=4,0$, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 (dd, $J=8,2$, 4,0, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,51 (t, $J=9,7$, 1H), 4,59 (t, $J=5,9$, 2H), 3,55 (m, 4H), 2,81 (t, $J=5,8$, 2H), 2,45 (m, 4H).

Se sintetizaron de forma análoga los siguientes compuestos:

2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 55); HPLC-EM: 1,36 min, [M+H] 466

25 2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 57); HPLC-EM: 1,47 min, [M+H] 500

EJEMPLO 20: síntesis de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(6'-piperazin-1-il-[3,3']bipiridinil-5-il)-[1,8]naftiridina (n.º 32) y 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-[6'-(4-metil-piperazin-1-il)-[3,3']bipiridinil-5-il]-[1,8]naftiridina (n.º 36)



Una pasta de 500 mg (1,21 mmol) de 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina, 516 mg (1,33 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico y 512 g (14,1 mmol) de fosfato tripotásico trihidrato en 30 ml de 1,2-dimetoxietano se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 85 mg (0,12 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y 16 μ l de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se reparte entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente para obtener éster terc-butílico del ácido 4-[5'-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[3,3']bipiridinil-6-il]-piperazin-1-carboxílico como un aceite de color amarillo; HPLC-EM: 2,69 min, [M+H] 597.

Una solución de 438 mg (0,734 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[5'-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[3,3']bipiridinil-6-il]-piperazin-1-carboxílico en 5 ml de dioxano se trató con 6 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con dioxano y se secó al vacío para obtener clorhidrato de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(6'-piperazin-1-il-[3,3']bipiridinil-5-il)-[1,8]naftiridina como un sólido de color amarillo claro; HPLC-EM: 1,66 min, [M+H] 497.

Una solución de 180 mg (0,34 mmol) de clorhidrato de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(6'-piperazin-1-il-[3,3']bipiridinil-5-il)-[1,8]naftiridina en 1,5 ml de ácido fórmico se trató con 80 μ l (1,01 mmol) de solución acuosa de formaldehído al 35 % y se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El volumen de la mezcla de reacción se redujo al vacío y el residuo se hizo fuertemente alcalino con NaOH 2 N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-[6'-(4-metil-piperazin-1-il)-[3,3']bipiridinil-5-il]-[1,8]naftiridina como un sólido de color verde grisáceo; HPLC-EM: 1,55 min, [M+H] 511.

RMN 1H (500 MHz, DMSO) δ = 9,21 (d, $J=2,3$, 1H), 9,08 (d, $J=1,9$, 1H), 8,75 (d, $J=1,2$, 1H), 8,64 (d, $J=2,3$, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,05 (dd, $J=8,9$, 2,5, 1H), 7,71 (dd, $J=8,4$, 4,1, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,97 (d, $J=9,0$, 1H), 3,59 (s, 4H), 2,45 (s, 4H), 2,25 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se pueden preparar de forma similar:

2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(4-piperazin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina (n.º 33)

2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina (n.º 38)

4-[3,4']Bipiridinil-5-il-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina

4-[3,3']Bipiridinil-5-il-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina

4-[2,3']Bipiridinil-5-il-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina

5 2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[6'-(4-metil-piperazin-1-il)-[3,3']bipiridinil-5-il]-[1,8]naftiridina (n.º 32); HPLC-EM: 1,66 min, [M+H] 497

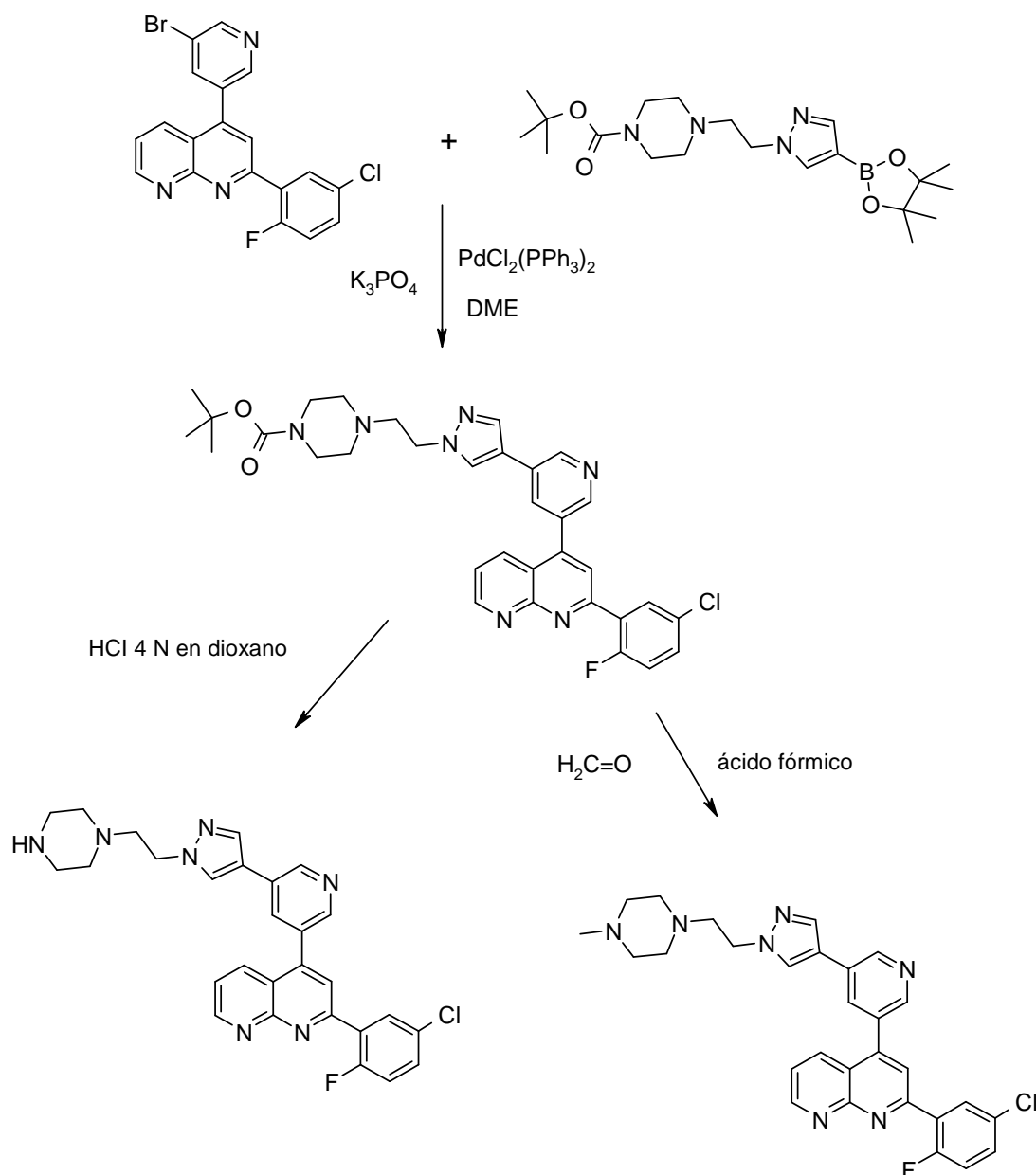
2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 92); HPLC-EM: 1,56 min, [M+H] 510

2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[6'-(4-metil-piperazin-1-il)-[3,3']bipiridinil-5-il]-[1,8]naftiridina (n.º 93); HPLC-EM: 1,55 min, [M+H] 511

10 2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[5-(4-piperazin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina (n.º 94); HPLC-EM: 1,62 min, [M+H] 498

2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(6'-piperazin-1-il-[3,3']bipiridinil-5-il)-[1,8]naftiridina (n.º 95); HPLC-EM: 1,66 min, [M+H] 499

15 **EJEMPLO 21: síntesis de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina y 2-(5-^cloro-2-fluoro-fenil)-4-(5-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il-etil]-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina**



El primer paso de reacción se llevó a cabo como en el ejemplo 14, la reacción con HCl 4 N en dioxano como en el paso 3 del ejemplo 8, la reacción con formaldehído/ácido fórmico como en el ejemplo 13.

EJEMPLO 22: 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(2-fenil-piridin-4-il)-[1,8]naftiridina (n.º 20)

- 5 Se resuspendieron 150 mg de ácido borónico del ejemplo 4, 120 mg de 4-bromo-2-fenilpiridina, 313 mg de carbonato sódico y 57 mg de tetrakis(trifenil)fosfina paladio(0) en 20 ml de dioxano, se purgó con nitrógeno y se calentó a 90 °C. Tras la adición de 2 ml de agua se siguió calentando a 90 °C. El proceso estándar después de 3 h se realizó mediante evaporación, extracción con acetato de etilo a partir de agua, secado con sulfato sódico, filtración y precipitación con éter que produjo 116 mg de producto sin procesar amarillento, que se purificó mediante HPLC en una columna en fase
 10 inversa C18 con un gradiente de acetonitrilo en agua para obtener 70 mg de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(5-fenil-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina con masa corregida por CL EM: M+H+ 412 tR ~2,55 min

EJEMPLO 23: síntesis de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(5-fenil-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina (n.º 4) M 411,87

- Se disolvieron 150 mg de 4-cloronaftiridina del ejemplo 1, 184 mg de ácido 5-fenil-3-piridil borónico, 326 mg de carbonato sódico y 60 mg de tetrakis(trifenil)fosfina paladio(0) con 15 ml de dioxano, se purgaron con nitrógeno y se calentaron hasta 90 °C. Tras la adición de 2 ml de agua, se continuó calentando a 90 °C durante 90 minutos para
 15

obtener una solución turbia de color oscuro. El proceso como en el ejemplo 20 producía, tras la precipitación con éter, 141 mg del producto con masa corregida por CL correcta: M+H+ 412 y tR ~2,53 min.

EJEMPLO 24: síntesis de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-isoquinolin-4-il-[1,8]naftiridina (n.º 2) M 385,83

5 Se disolvieron 426 mg de 4-cloro naftiridina del ejemplo 1, 682 mg de éster de pinacol del ácido 4-isoquinolin borónico, 945 mg de carbonato sódico con 30 ml de dioxano y 3 ml de agua, se purgó con nitrógeno y se añadieron 172 mg de tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0). Tras 105 min a reflujo, el proceso similar al del ejemplo 20 permitió obtener un aceite de color parduzco, que se cristalizó con éter para obtener 436 mg del producto con masa corregida por CL-EM: M+H+ 386 y tR ~2,22 min.

EJEMPLO 25: síntesis de 4-isoquinolin-4-il-2-(6-metil-piridin-2-il)-[1,8]naftiridina (n.º 3) M 348,41

10 Se disolvieron 190 mg de 4-cloro naftiridina del ejemplo 3, 341 mg de éster de pinacol del ácido 4-isoquinolin borónico y 473 mg de carbonato sódico con 20 ml de dioxano y 5 ml de agua, se purgó con nitrógeno y se añadieron 86 mg de tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0). Tras 90 min a reflujo, el proceso similar al del ejemplo 20 permitió obtener un aceite de color gris parduzco, que se cristalizó con éter para obtener 176 mg del producto corregido como un polvo de color parduzco con masa corregida por CL-EM: M+H+ 349 y tR ~1,76 min.

15 **EJEMPLO 26: síntesis de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-isoquinolin-4-il-quinolina (n.º 1) M 384,84**

20 Se disolvieron 500 mg de 4-bromoquinolina del ejemplo 27, 682 mg de éster de pinacol del ácido 4-isoquinolin borónico, 945 mg de carbonato sódico con 30 ml de dioxano y 3 ml de agua, se purgó con nitrógeno y se añadieron 172 mg de tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0). Tras 75 min a reflujo, el proceso similar al del ejemplo 20 permitió obtener un aceite parcialmente cristalino, que se disolvió en diclorometano, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en 40 g de sílice en un gradiente de 20 minutos de acetato de etilo en éter de petróleo a 40 ml/min y se monitorizó con UV a 254 nm para obtener 340 mg del producto corregido como un material sólido de color blanco con masa corregida por CL-EM: M+H+ 385 y tR ~2,94 min

EJEMPLO 27: síntesis de 4-bromo-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-quinolina

25 Se aciló 2-aminoacetofenona comercial con cloruro de 5-cloro-2-fluoro-benzoilo comercial para obtener la 4-hidroxi-2-fenil-quinolina correspondiente (también conocido como su tautómero 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-1H-quinolin-4-ona), que se brominó con fosforoxitribromuro en N-metilpirrolidona para obtener el producto 4-bromo-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-quinolina con masa corregida por CL-EM: M+H+ 338 y tR ~2,50 min.

EJEMPLO 27A: síntesis de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-{6-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirazin-2-il}-[1,8]naftiridina (n.º 43)

30 Una pasta de 115 mg (0,31 mmol) de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(6-cloro-pirazin-2-il)-[1,8]naftiridina, 99,3 mg (0,34 mmol) de 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 165 mg (0,62 mmol) de fosfato tripotásico trihidrato en 1 ml de 1,2-dimetoxietano a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 4,3 mg (0,006 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y una gota de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua.

35 El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-{6-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirazin-2-il}-[1,8]naftiridina como cristales de color gris; HPLC-EM: 1,52 min, [M+H] 500.

Se sintetizaron de forma análoga los siguientes compuestos:

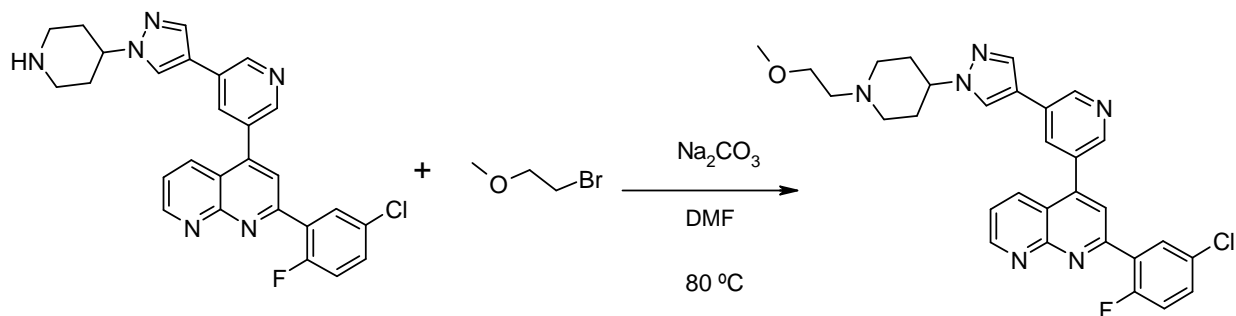
2-(2-Fluoro-fenil)-4-{6-[6-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-[1,8]naftiridina (n.º 81); HPLC-EM: 1,56 min, [M+H] 465

40 2-(2-Fluoro-fenil)-4-{6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-pirazin-2-il}-[1,8]naftiridina (n.º 82); HPLC-EM: 1,50 min, [M+H] 479

2-(4-{6-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirazin-2-il}-pirazol-1-il)-etanol (n.º 83); HPLC-EM: 1,78 min, [M+H] 414

2-(2-Fluoro-fenil)-4-{6-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-pirazin-2-il}-[1,8]naftiridina (n.º 85); HPLC-EM: 1,51 min, [M+H] 467

45 **EJEMPLO 28: síntesis de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(5-{1-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-il}-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina (n.º 44); HPLC/EM: 1,65, [M+H] 543**



Se sintetizaron de forma análoga los siguientes compuestos:

2-[4-(4-(5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-etanol (n.º 45); HPLC/EM: 1,60, [M+H] 529

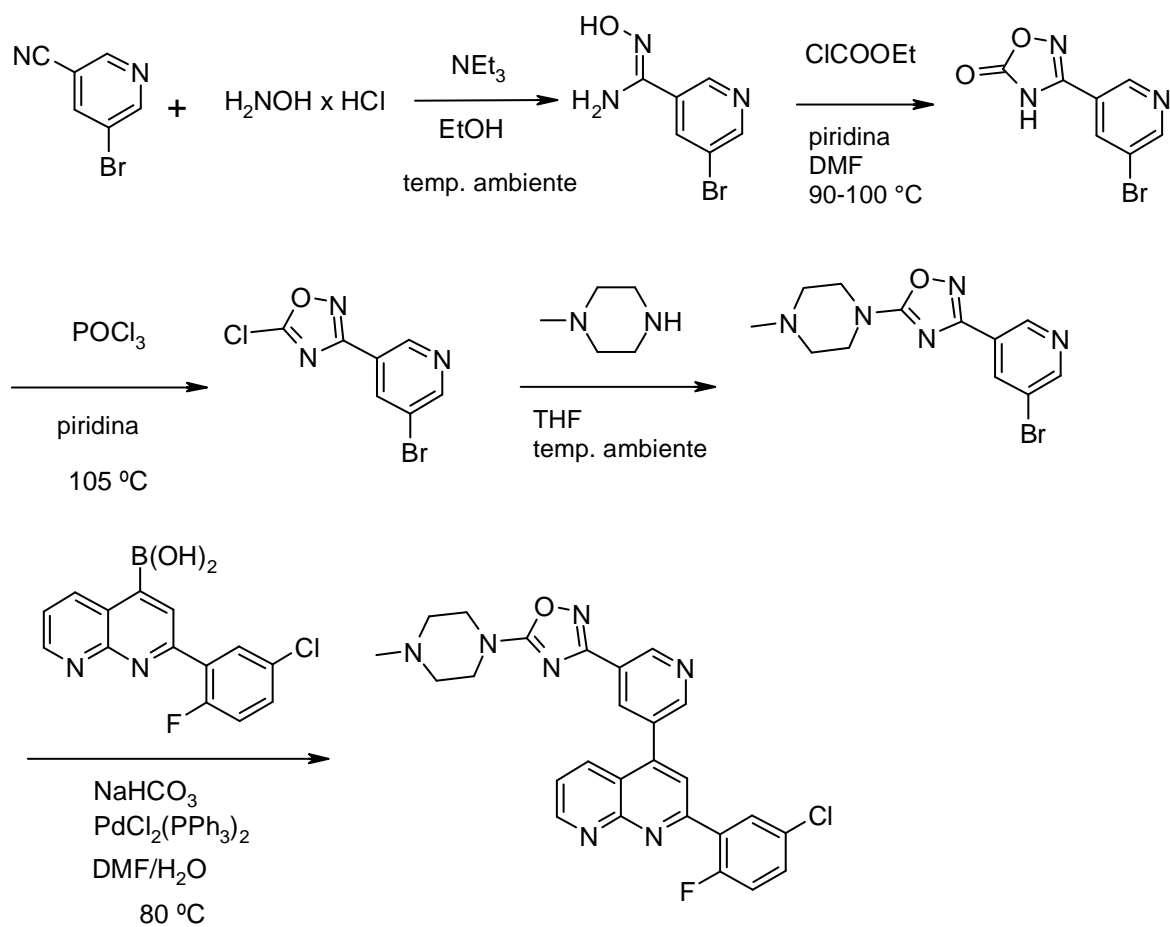
5 2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(5-[1-(1-etil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina (n.º 46); HPLC/EM: 2,00, [M+H] 513

2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-(5-{1-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-il}-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina (n.º 50); HPLC/EM: 1,61, [M+H] 527

10 2-(2-Fluoro-fenil)-4-(5-{1-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-il}-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina (n.º 52); HPLC/EM: 1,55, [M+H] 509

2-[4-(4-(5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-etanol (n.º 53); HPLC/EM: 1,47, [M+H] 495

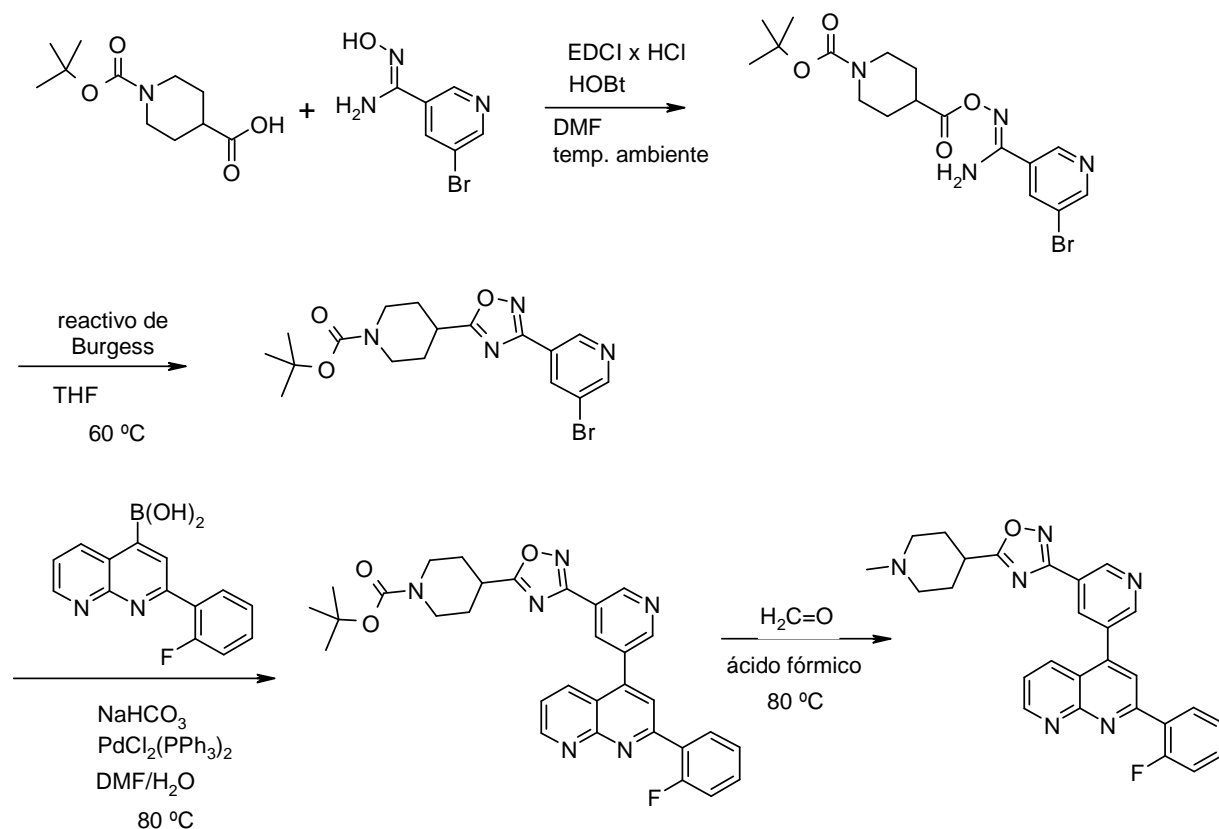
EJEMPLO 29: síntesis de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina (n.º 56); HPLC/EM: 1,55, [M+H] 502



El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga:

2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 54); HPLC/EM: 1,43, [M+H] 468

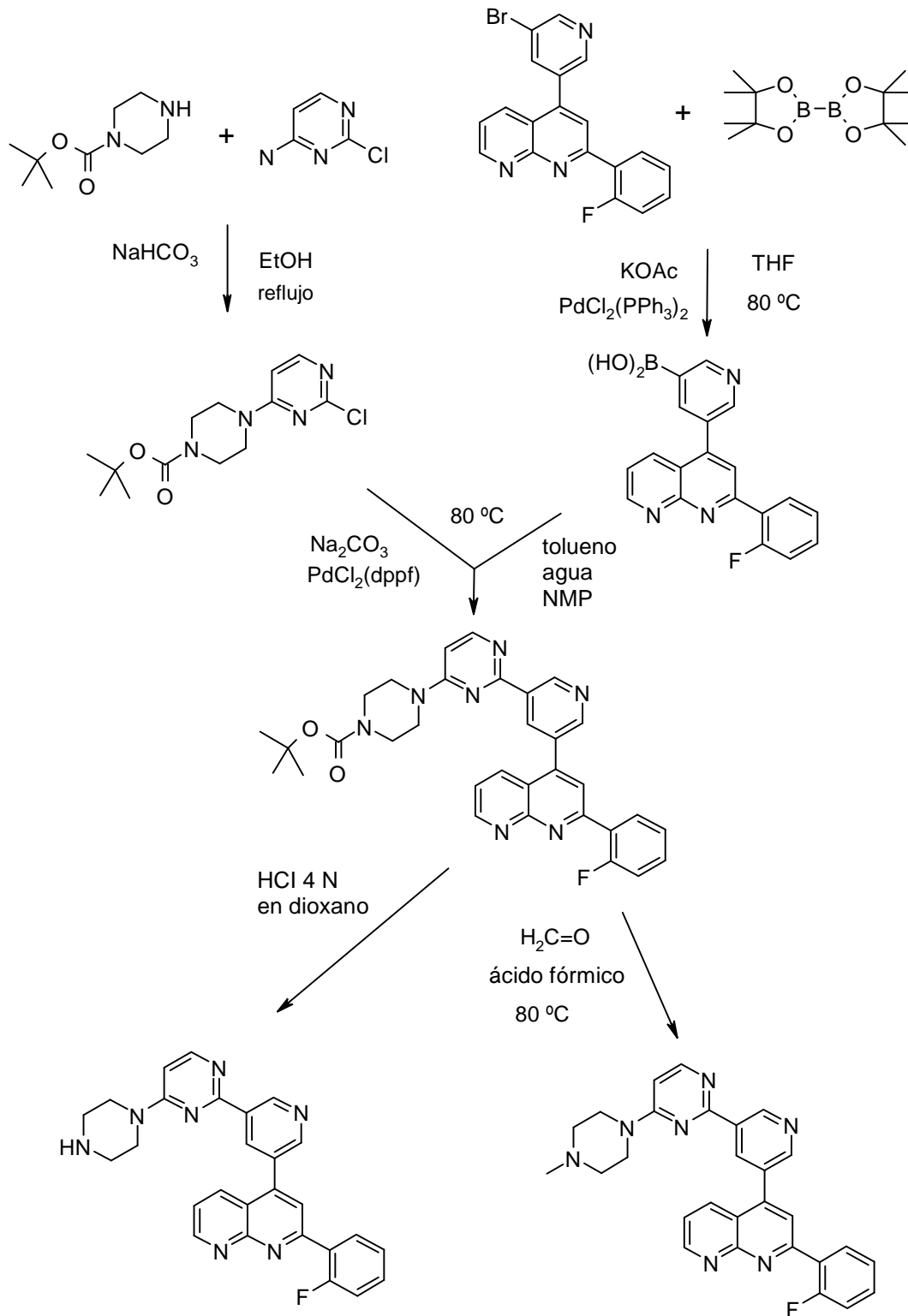
- 5 **EJEMPLO 30: síntesis de 2-(2-fluoro-fenil)-4-{5-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 60); HPLC/EM: 1,46, [M+H] 467**



El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga:

2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-{5-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 61); HPLC/EM: 1,56, [M+H] 501

- 5 **EJEMPLO 31: síntesis de 2-(2-fluoro-fenil)-4-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 70) y 2-(2-fluoro-fenil)-4-{5-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 71); HPLC/EM: 1,52, [M+H] 464**

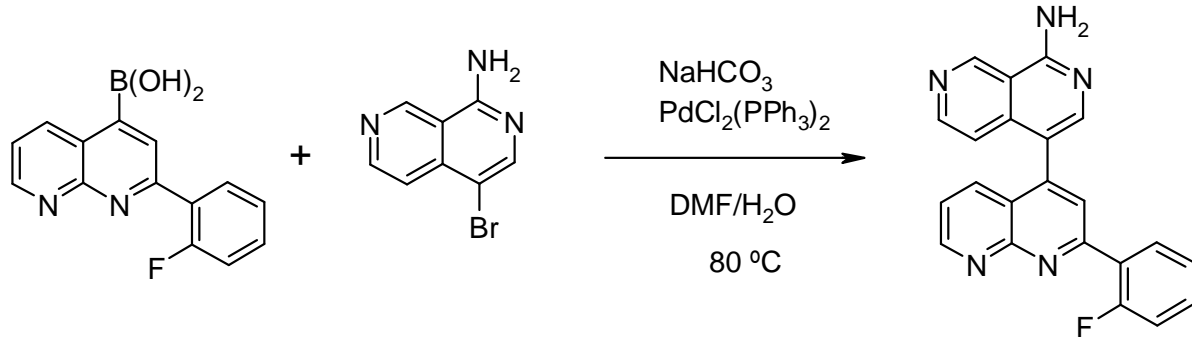


Se sintetizaron de forma análoga los siguientes compuestos:

2-(2-Fluoro-fenil)-4-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-piridin-3-il}-[1,8]naftiridina (n.º 70); HPLC/EM: 1,47, [M+H] 478

2-(2-Fluoro-fenil)-4-[5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-piridin-3-il]-[1,8]naftiridina (n.º 80); HPLC/EM: 1,87, [M+H] 420

EJEMPLO 32: Síntesis de 4-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,7]naftiridin-1-ilamina (n.º 72); HPLC/EM: 1,40, [M+H] 368

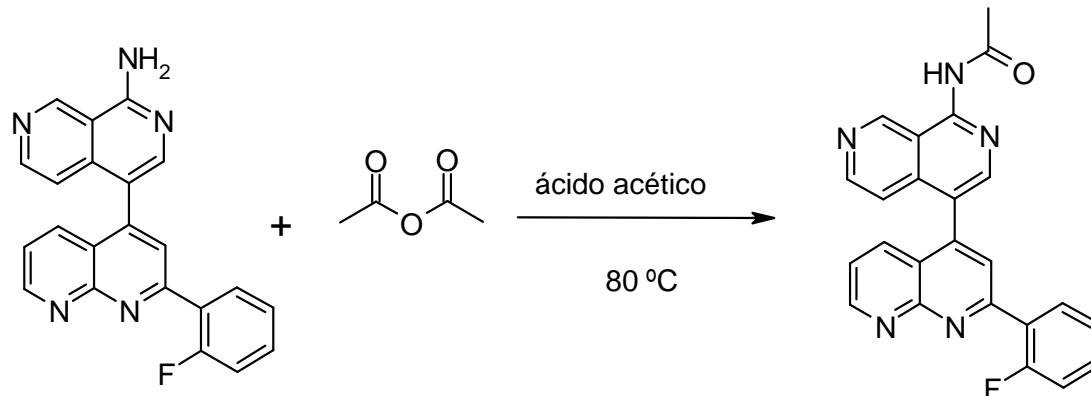


5 Se sintetizaron de forma análoga los siguientes compuestos:

4-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,7]naftiridin-1-ilamina (n.º 73); HPLC/EM: 1,47, [M+H] 386

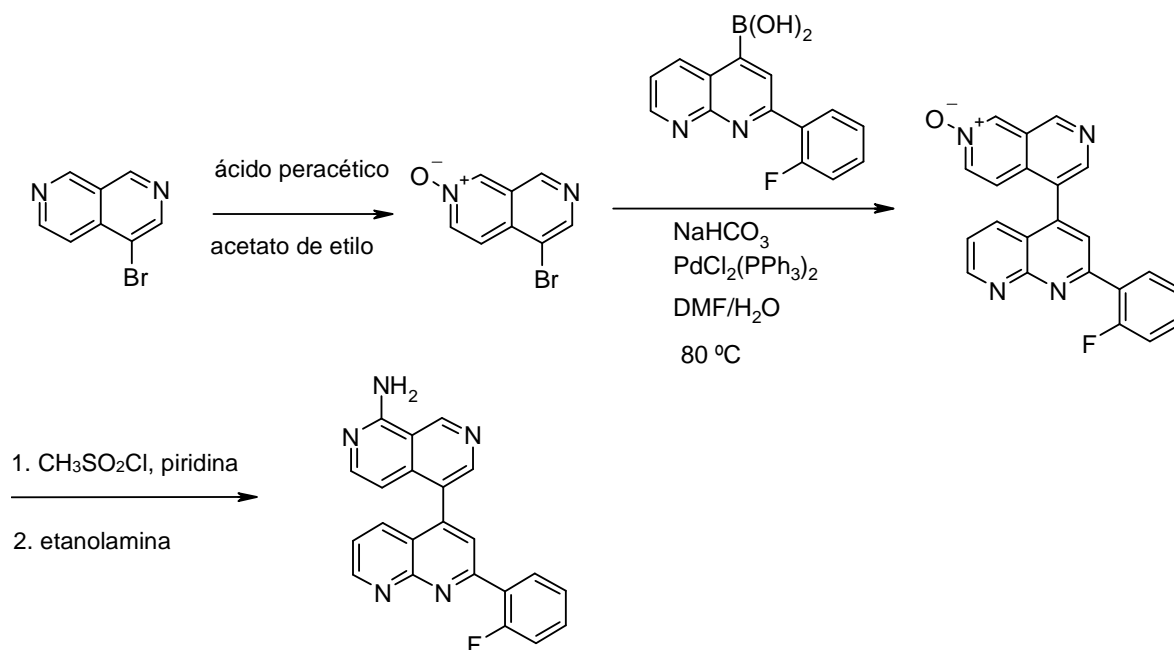
2-(2-Fluoro-fenil)-4-[2,7]naftiridin-4-il-[1,8]naftiridina (n.º 75)

EJEMPLO 33: síntesis de N-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,7]naftiridin-1-il}-acetamida (n.º 74); HPLC/EM: 1,64, [M+H] 369



10

EJEMPLO 34: síntesis de 5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,7]naftiridin-1-ilamina (n.º 76)



EJEMPLO 35: ensayo celular para el análisis de inhibidores del receptor quinasa I de TGF-beta

Como ejemplo, se analizó la capacidad de los inhibidores para eliminar la inhibición del crecimiento mediado por TGF-beta. Se sembraron células de la línea celular epitelial de pulmón Mv1Lu a una densidad celular específica en una placa de microvaloración de 96 pocillos y se cultivaron toda la noche en condiciones estándar. Al día siguiente, el medio se sustituyó por otro medio que contenía el 0,5 % de STF y 1 ng/ml de TGF-beta, y se añadieron las sustancias problema a concentraciones definidas, generalmente en forma de diluciones seriadas 1:5. La concentración del solvente DMSO era constante al 0,5 %. Después de dos días más, se realizó una tinción celular con cristal violeta. Tras la extracción del cristal violeta de las células fijadas, la absorción se midió por espectrofotometría a 550 nm. Esta podía usarse como una medida cuantitativa de las células adherentes presentes y, por tanto, de la proliferación celular durante el cultivo.

EJEMPLO 35A: inhibición de la fosforilación de Smad2/3 en células Mv1Lu mediante inhibidores del receptor quinasa I de TGF-beta

Este ensayo se usó para determinar la potencia inhibitoria de los compuestos sobre la fosforilación inducida por TGF-beta de Smad2 (Ser465/467) y Smad3 (Ser423/425). Se sembraron células Mv1-Lu (línea de células epiteliales de pulmón de visón Mustela; número de la ATCC: CCL-64) en DMEM (Invitrogen) suplementado con el 10 % de suero bovino fetal (Pan Biotech) a una densidad celular definida en placas de 24 o 96 pocillos (placa de 24 pocillos: 1,5 x 10⁵ células por pocillo; placa de 96 pocillos: 4 x 10⁴ células por pocillo). Los cultivos celulares se incubaron en DMEM a 37 °C y CO₂ al 10 %. Al día siguiente, el medio se cambió y las células estuvieron sin suero durante 16- 20 horas. Al día siguiente se añadieron a los pocillos diluciones seriadas de compuestos, se preincubaron durante 1,5 horas antes de añadir el ligando TGF-beta 1 recombinante (concentración final: 5 ng/ml; R&D Systems). Después de una hora de estimulación con el ligando, se prepararon los lisados y se analizaron usando un kit de ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (kit PathScan Phospho-Smad2, Cell Signaling Technologies). El ELISA detecta Smad2 fosforilado, así como Smad3 también fosforilado con el anticuerpo específico de fosforilación. Las células estimuladas con TGF-beta y las células no estimuladas sirvieron como controles positivo y negativo (control 100% y fondo). La concentración del vehículo DMSO se mantuvo constante a 0,2 % (v/v) en todos los pocillos. La relación dosis-respuesta se ajustó usando algoritmos de ajuste de la curva del paquete de software de estadística RS1 (Brooks Automation Inc. RS/1- Statistical Tools Handbook. Versión 6.2) para determinar la concentración a la cual se consigue el 50 % de la inhibición máxima (IC₅₀) de la fosforilación de Smad2/3. Los resultados se muestran en las tablas 1 y 2.

EJEMPLO 36: ensayo (enzimático) *in vitro* para la determinación de la eficacia de inhibidores de la inhibición de los efectos mediados por TGF-beta

El ensayo de quinasas se realizó como ensayo FlashPlate en placas de 384 pocillos. Se incubaron 31,2 nM de GST-ALK5, 439 nM de GST-SMAD2 y 3 mM de ATP (con 0,3 µCi de ³³P-ATP/pocillo) en un volumen total de 35 µl (20 mM de HEPES, 10 mM de MgCl₂, 5 mM de MnCl₂, 1 mM de DTT, 0,1 % de BSA, pH 7,4) sin o con sustancia problema (5-10 concentraciones) a 30 °C durante 45 min. La reacción se detuvo con 25 µl de una solución de EDTA 200 mM, se

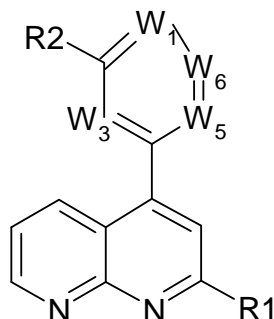
filtró con succión a temperatura ambiente después de 30 minutos y los pocillos se lavaron tres veces con 100 µl de solución de NaCl al 0,9 %. La radioactividad se midió en el TopCount. Los valores de IC₅₀ se calcularon usando RS1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

EJEMPLO 37: preparaciones farmacéuticas

- 5 (A) Viales para inyección: una solución de 100 g de un principio activo según la invención y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajustó a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esterilizó mediante filtración, se transfirió a viales para inyección, se liofilizó en condiciones estériles y se selló en condiciones estériles. Cada vial para inyección contenía 5 mg del principio activo.
- 10 (B) Supositorios: una mezcla de 20 g de un principio activo según la invención se fundió con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vertió en los moldes y se dejó enfriar. Cada supositorio contenía 20 mg del principio activo.
- (C) Solución: se preparó una solución a partir de 1 g de un principio activo según la invención, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajustó a 6,8, la solución se llevó a 1 litro y se esterilizó mediante irradiación. Esta solución podía usarse en forma de colirio.
- 15 (D) Pomada: se mezclaron 500 mg de un principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.
- (E) Comprimidos: se prensó una mezcla de 1 kg de un principio activo según la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para obtener comprimidos de forma habitual, de manera que cada comprimido contenía 10 mg de principio activo.
- 20 (F) Comprimidos recubiertos: los comprimidos se prensaron de forma análoga al ejemplo E y, posteriormente, se recubrieron de forma habitual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.
- (G) Cápsulas: se introdujeron 2 kg de un principio activo según la invención dentro de cápsulas duras de gelatina de forma habitual, de modo que cada cápsula contenía 20 mg de principio activo.
- 25 (H) Ampollas: una solución de 1 kg de un principio activo según la invención en 60 l de agua bidestilada se esterilizó mediante filtración, se transfirió a ampollas, se liofilizó en condiciones estériles y se selló en condiciones estériles. Cada ampolla contenía 10 mg del principio activo.
- 30 (I) Spray para inhalación: se disolvieron 14 g de un principio activo según la invención en 10 l de solución de NaCl isotónica y la solución se transfirió a recipientes para aerosoles disponibles en el mercado con un mecanismo de bombeo. La solución podía rociarse en la boca o la nariz. Cada descarga del inhalador (aproximadamente 0,1 ml) se correspondía con una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



(I)

- 5 donde
- W₁, W₃ indican independientemente entre sí N, NO o CR₃;
- W₅, W₆ indican independientemente entre sí N, NO o CR₄;
- con la condición de que al menos uno de entre W₁, W₃, W₅ o W₆ indique N;
- 10 R1 indica un carboarilo monocíclico con 5-8 átomos de C, Het¹ o un heteroarilo monocíclico con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, cada uno de los cuales puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Y, Hal, CN, OY;
- R2 indica Ar, Het¹ o Het², cada uno de los cuales puede estar sustituido por R₅;
- R₃, R₄ indican independientemente entre sí H, NYY, -NY-COY, A, OY o COOA;
- 15 R₂, R₃ juntos también indican Alq con la condición de que R₂ y a lo sumo un R₃ adyacente a R₂ estén juntos;
- R₅ indica Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, (CYY)_n-Het³, SY, NO₂, CN, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO₂A, -SO₂-NYY, S(O)_mA, -CO-Het³, -O(CYY)_n-NYY, -O(CYY)_n-Het³, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, -NH-COO-(CYY)_n-NYY, -NH-COO-(CYY)_n-Het³, -NH-CO-NH-(CYY)_n-NYY, -NH-CO-NH(CYY)_n-Het³, -OCO-NH-(CYY)_n-NYY, -OCO-NH-(CYY)_n-Het³, CHO, COA, =S, =NY, =O, Alq-OH, -CO-NY-(CYY)_n-NYY, -CO-NY-Het³ o -SO₂-Het³;
- 20 Y indica H o A;
- A indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente entre sí por Hal y/o en el que uno o dos grupos CH₂ pueden estar sustituidos independientemente entre sí por un O, S, SO, SO₂, un grupo -CY=CY- y/o un grupo -C≡C-;
- 25 Alq indica alquileno, alquenilo o alquinilo no ramificado con 2-5 átomos de C, en el que 1-2 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente entre sí por R₅ y/o en el que 1-4 átomos de C pueden estar sustituidos independientemente entre sí por N, O y/o S;
- Ar indica un carbociclo monocíclico o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 6-10 átomos de C;
- 30 Het¹ indica un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado o insaturado de 2-19 átomos de C y 1-5 átomos de N, O y/o S;
- Het² indica un heteroarilo mono, bi o tricíclico con 2-19 átomos de C y 1-5 átomos de N, O y/o S;

Het³ indica un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado, insaturado o aromático con 2-19 átomos de C y 1-5 átomos de N, O y/o S, que pueden estar sustituidos por al menos un sustituyente seleccionados a partir del grupo de Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, SY, NO₂, CN, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO₂A, -SO₂-NYY, S(O)_mA, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, CHO, COA, =S, =NY, =O;

5 Hal indica F, Cl, Br o I;

m indica 0, 1 o 2; y

n indica 0, 1, 2, 3 o 4;

y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

10 W₁, W₃ indica independientemente entre sí N o CR₃, preferiblemente CR₃,

W₅ indica N o CR₄, preferiblemente CH, y

W₆ indica N o CR₄, preferiblemente N.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que

15 R1 indica fenilo o un heteroarilo monocíclico con 3-5 átomos de C y 1-3 átomos de N, cada uno de los cuales puede estar mono, di o trisustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, CN y OA.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R5 indica Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, (CYY)_n-Het³, -NY-COA, -CO-NY-(CYY)_n-NYY, -O(CYY)_n-Het³, =O, -SO₂-NYY, -O(CYY)_n-CO-NYY, -O(CYY)_n-NYY, -(CYY)_n-NYY o COA.

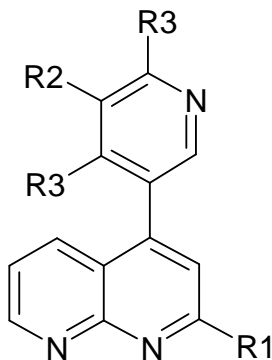
20 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

Alq indica alqueno no ramificado con 3-4 átomos de C átomos, que pueden estar monosustituidos por R5 y/o en el que 1-2 átomos de C pueden estar sustituidos independientemente entre sí por N, O y/o S.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

25 Het³ indica un heterociclo monocíclico saturado con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede esta mono, di o trisustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY.

7. Compuestos de fórmula (II)



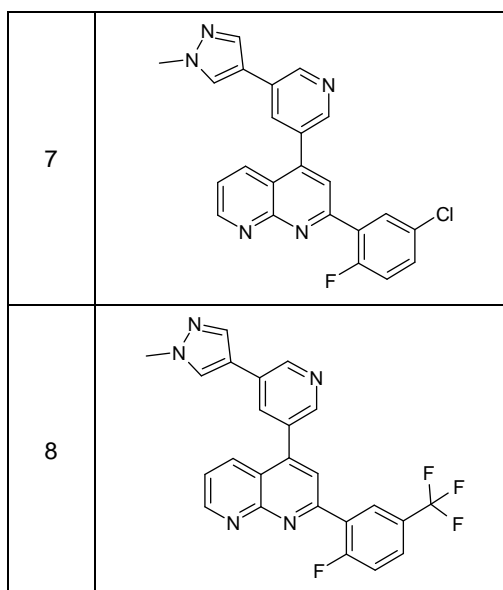
donde

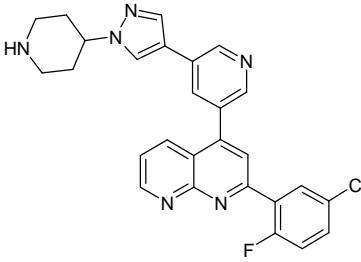
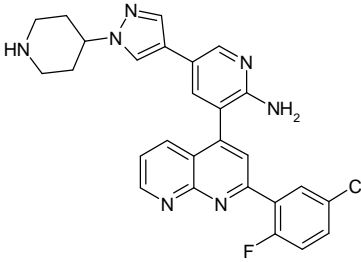
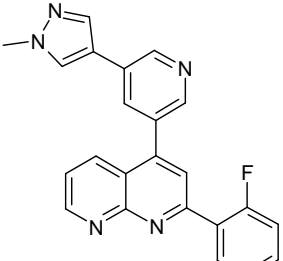
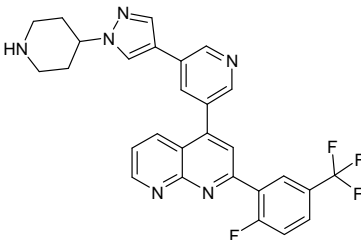
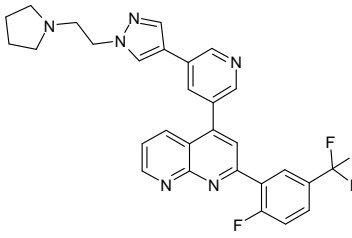
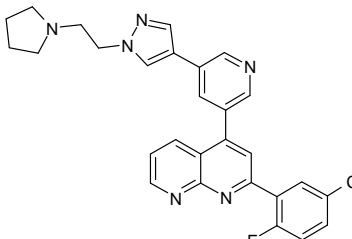
- R1 indica fenilo o un heteroarilo monocíclico con 3-5 átomos de C y 1-3 átomos de N, cada uno de los cuales puede estar mono, di o trisustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, CN y OA;
- 5 R2 indica fenilo, un heteroarilo monocíclico con 2-5 átomos de C y 1-3 átomos de N y/u O, o un heterociclo bicíclico insaturado con 7-9 átomos de C y 1-2 átomos de N y/u O, cada uno de los cuales puede estar mono o disustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Hal, A, $-(CYY)_n-OY$, $-(CYY)_n-NYY$, $(CYY)_n-Het^3$, $-NY-COA$, $-CO-NY-(CYY)_n-NYY$, $-O(CYY)_n-Het^3$, $=O$, $-SO_2-NYY$, $-O(CYY)_n-CO-NYY$, $-O(CYY)_n-NYY$, $-(CYY)_n-NYY$, COA ;
- 10 R3 indica independientemente entre sí H, NHY o $-NH-COY$;
- R2, R3 juntos también indican alqueno no ramificado con 3-4 átomos de C, que pueden estar monosustituidos por R5 y/o en el que 1-2 átomos de C pueden estar sustituidos independientemente entre sí por N, O y/o S, a condición de que R2 y al menos un R3 adyacente a R2 estén juntos;
- 15 R5 indica Hal, A, $-(CYY)_n-OY$, $-(CYY)_n-NYY$, $(CYY)_n-Het^3$, $-NY-COA$, $-CO-NY-(CYY)_n-NYY$, $-O(CYY)_n-Het^3$, $=O$, $-SO_2-NYY$, $-O(CYY)_n-CO-NYY$, $-O(CYY)_n-NYY$, $-(CYY)_n-NYY$ o COA ;
- Y indica H o A;
- A indica 1-4 átomos de C, en el que 1-5 átomos pueden estar sustituidos por F y/o Cl;
- Het³ indica un heterociclo monocíclico saturado con 3-6 átomos de C y 1-2 átomos de N y/u O, que pueden estar mono o disustituidos por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Hal, A, $-(CYY)_n-OY$, $-(CYY)_n-NYY$;
- 20 Hal indica F, Cl, Br o I; y
- n indica 0, 1, 2, 3 o 4;

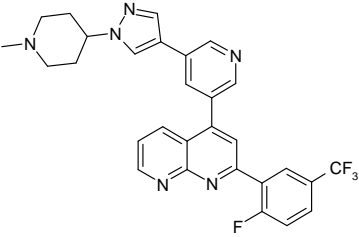
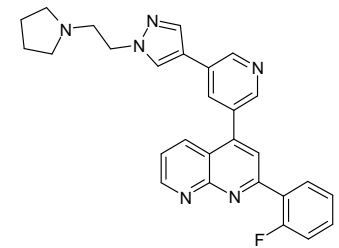
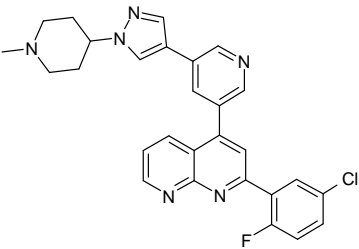
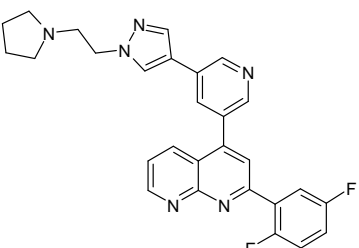
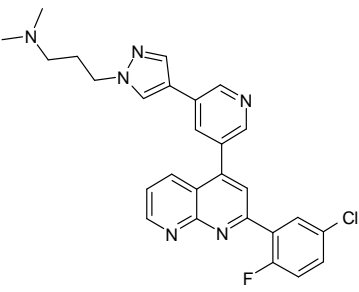
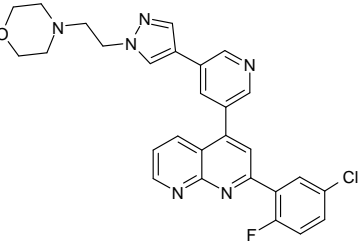
y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

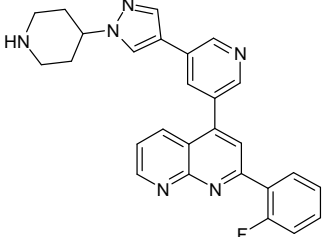
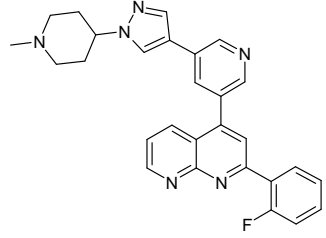
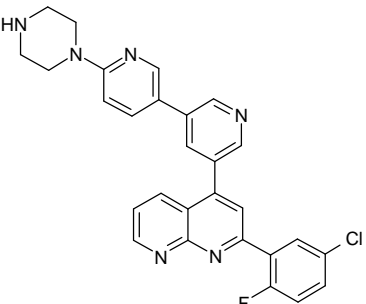
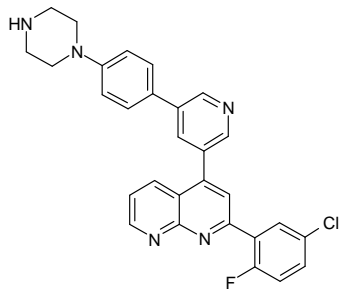
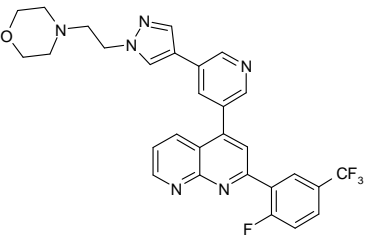
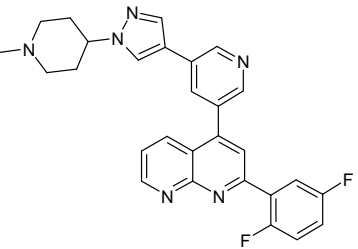
8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que se seleccionan a partir del grupo de:

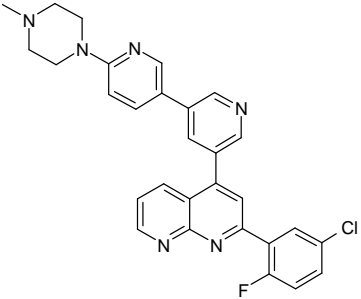
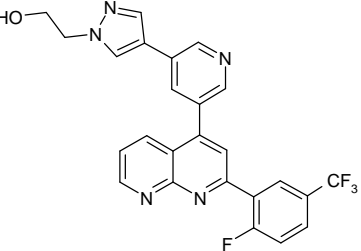
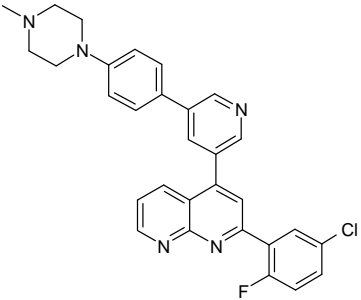
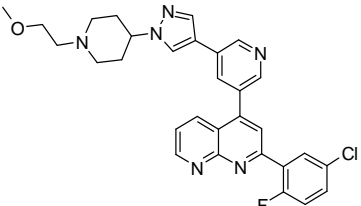
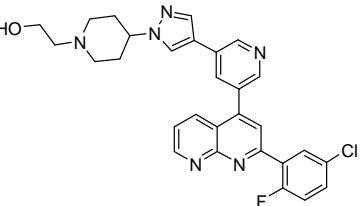
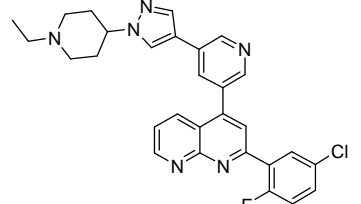
25

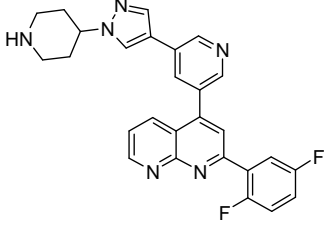
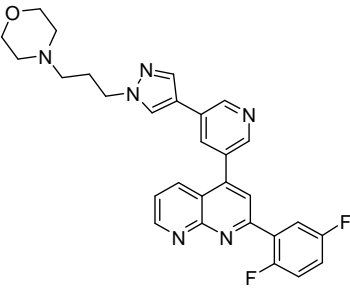
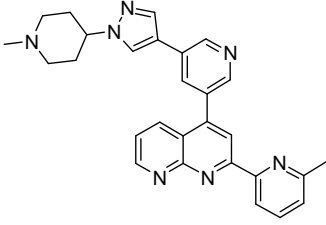
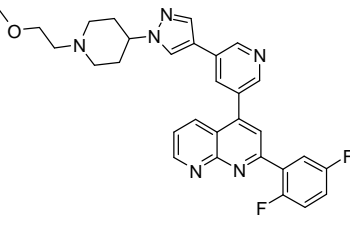
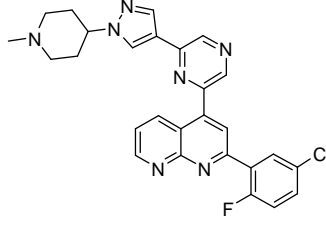
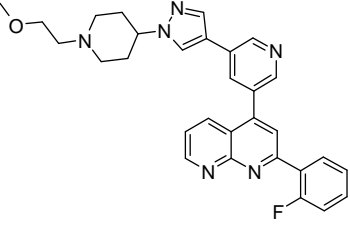
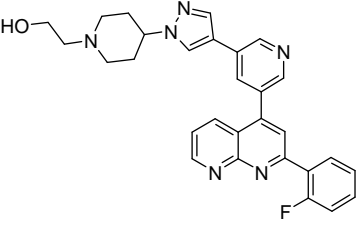


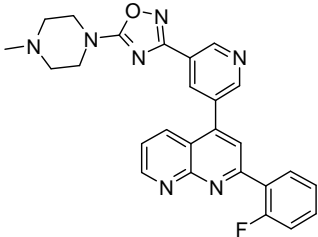
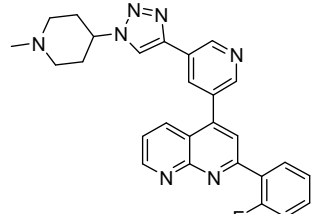
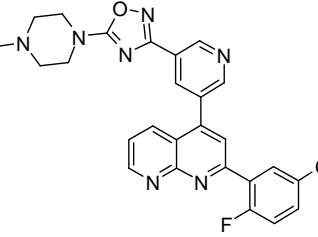
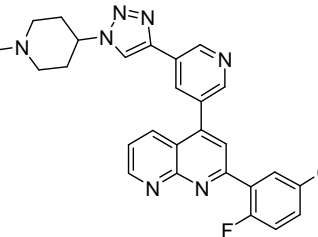
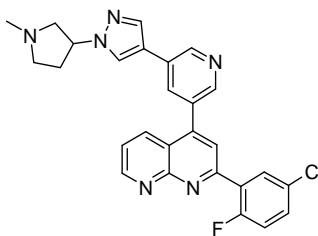
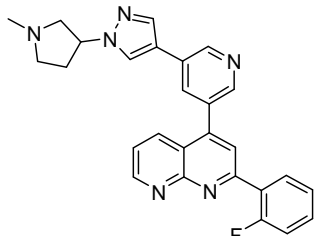
11	
13	
15	
18	
19	
21	

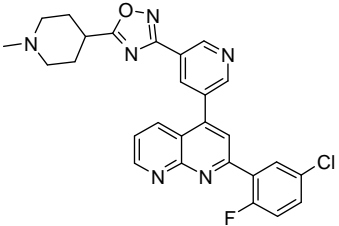
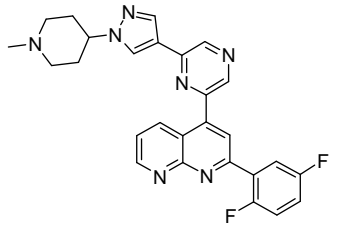
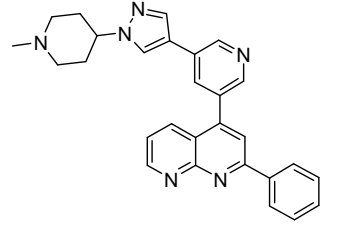
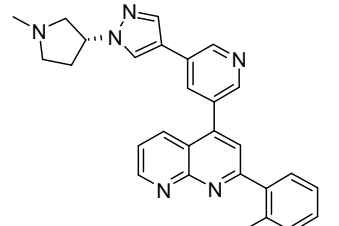
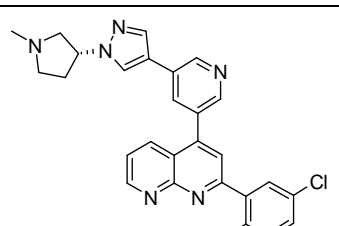
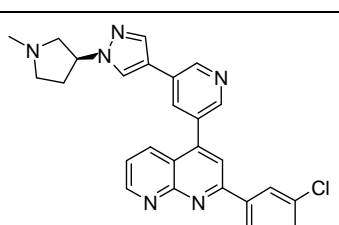
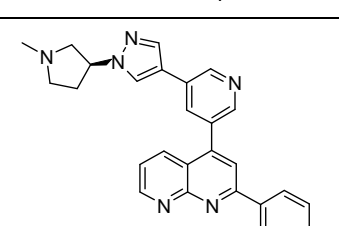
23	
24	
25	
26	
27	
28	

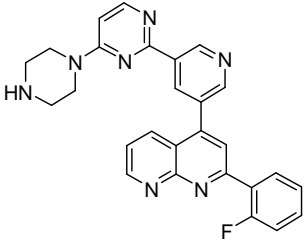
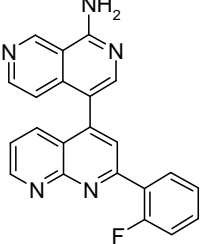
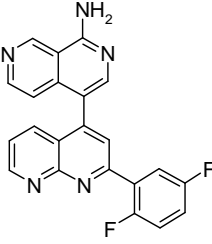
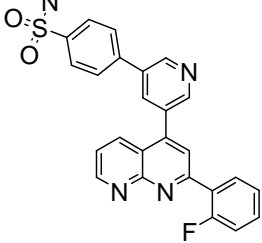
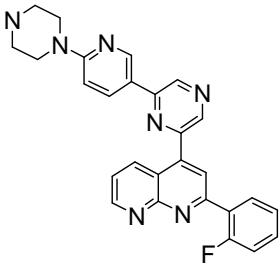
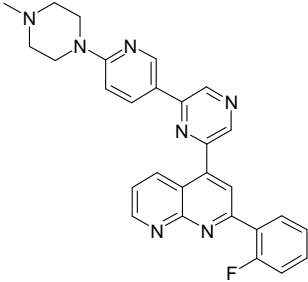
29	
30	
32	
33	
34	
35	

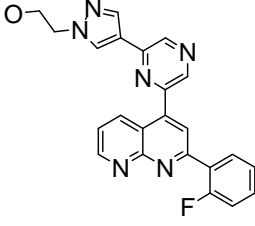
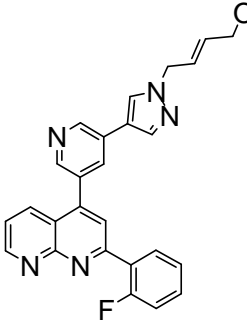
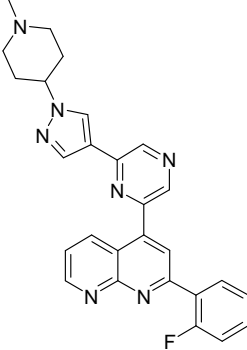
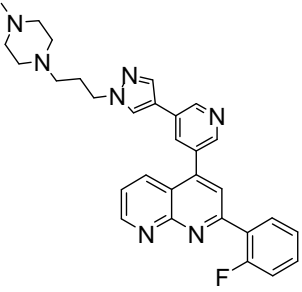
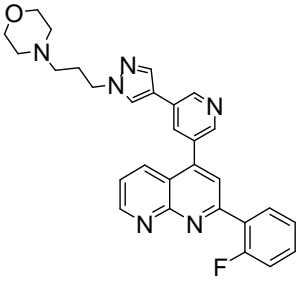
<p>36</p>	
<p>37</p>	
<p>38</p>	
<p>44</p>	
<p>45</p>	
<p>46</p>	

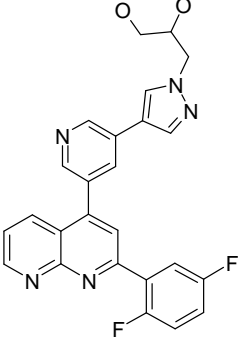
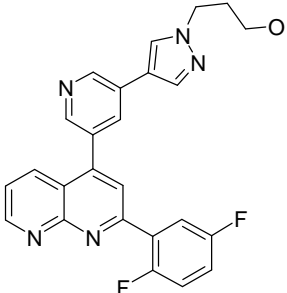
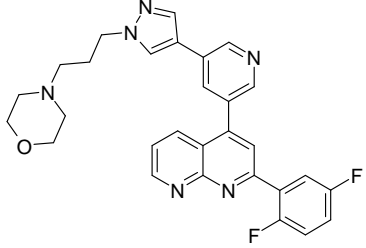
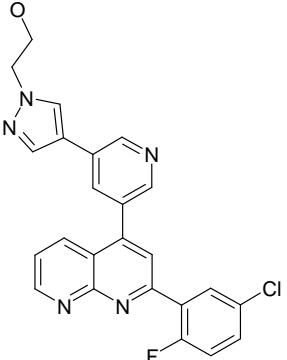
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

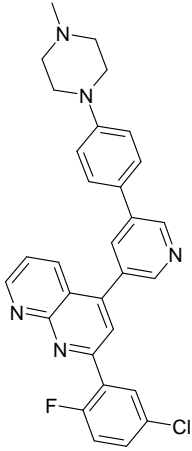
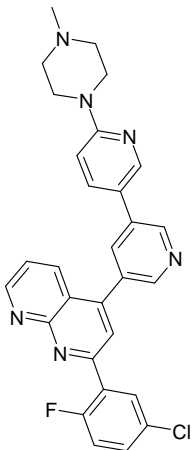
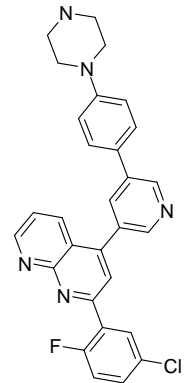
54	
55	
56	
57	
58	
59	

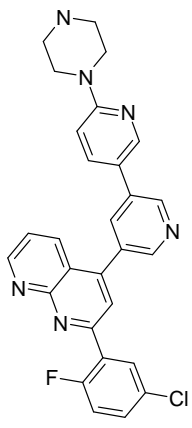
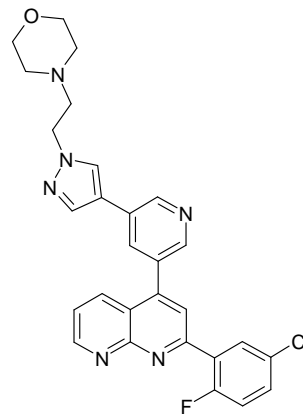
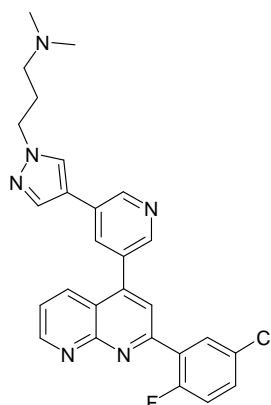
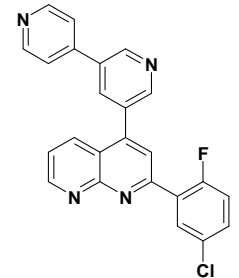
61	
62	
63	
64	
65	
68	
69	

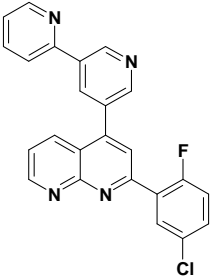
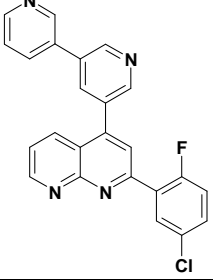
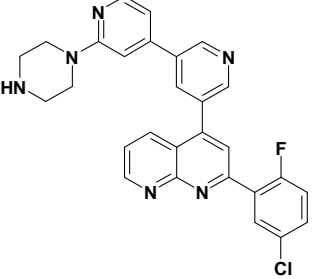
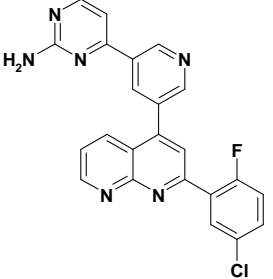
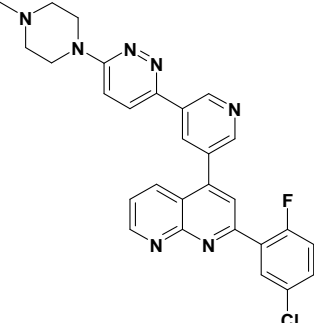
71	
72	
73	
78	
81	
82	

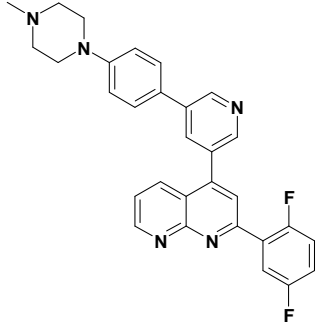
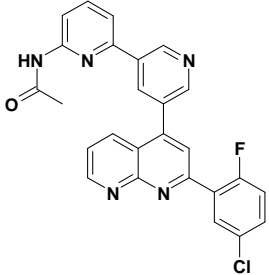
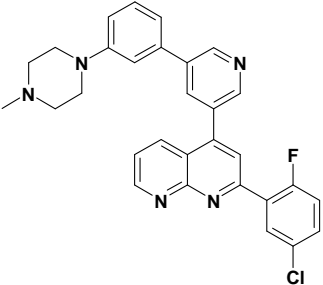
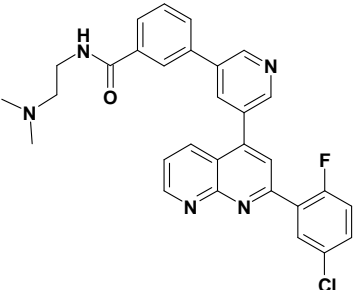
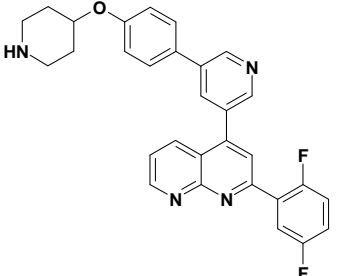
83	
84	
85	
86	
87	

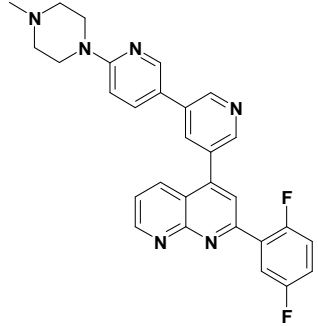
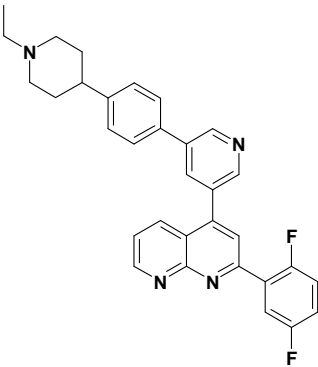
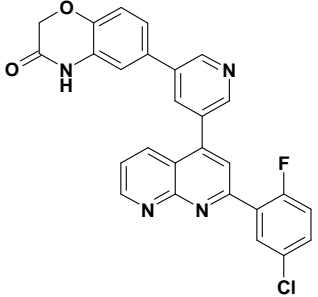
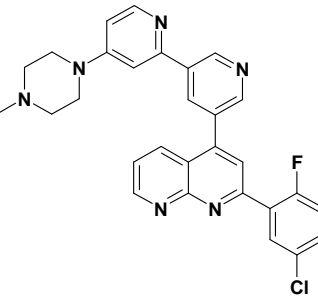
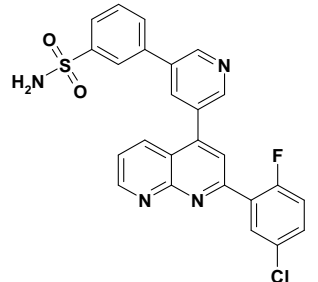
88	 <chem>O=C(OCC1=CN=C(C=C1)c2ccncc2-c3cc(F)c(F)cc3</chem>
89	 <chem>O=C(OCC1=CN=C(C=C1)c2ccncc2-c3cc(F)c(F)cc3</chem>
90	 <chem>C1CCN(C1)CCCN2=CN=C(C=C2)c3ccncc3-c4cc(F)c(F)cc4</chem>
91	 <chem>O=C(OCC1=CN=C(C=C1)c2ccncc2-c3cc(Cl)c(F)cc3</chem>

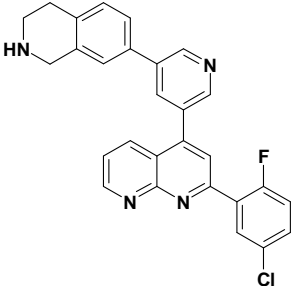
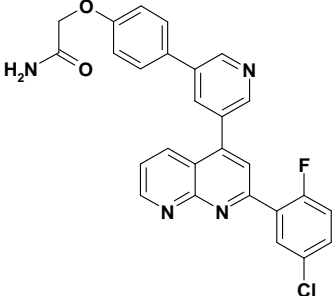
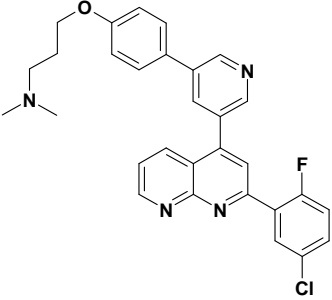
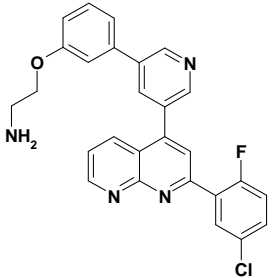
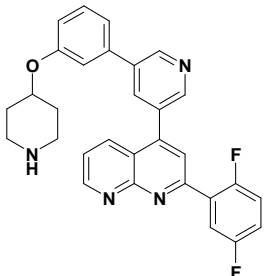
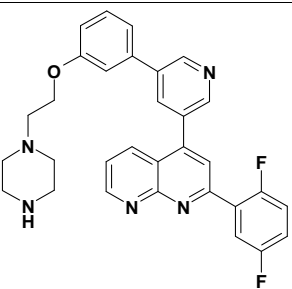
92	 <chem>CN1CCN(C1)c2ccc(cc2)c3ccncc3c4c5ccc(Cl)c(F)c5n4</chem>
93	 <chem>CN1CCN(C1)c2ccncc2c3c4c5ccc(Cl)c(F)c5n4</chem>
94	 <chem>CN1CCN(C1)c2ccc(cc2)c3ccncc3c4c5ccc(Cl)c(F)c5n4</chem>

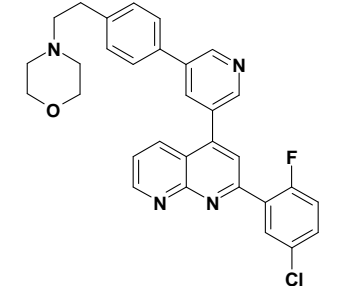
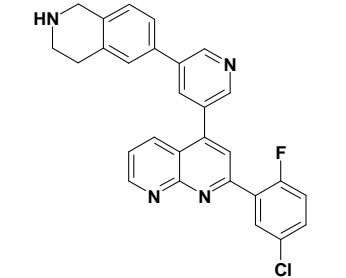
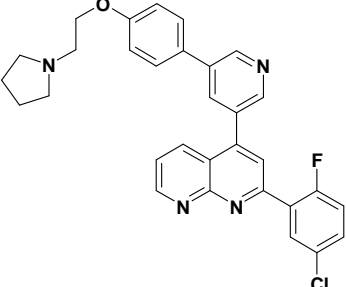
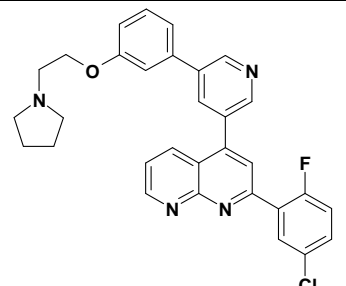
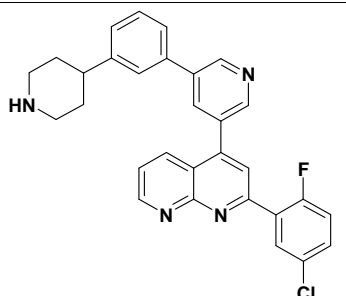
95	 <chem>CN1CCNCC1c2ccncc2-c3ccncc3-c4ccc(cc4)N5C=CC=C5C6=CC=CC=C6Cl</chem>
96	 <chem>C1CCNCC1O-c2ccncc2-c3ccncc3-c4ccc(cc4)N5C=CC=C5C6=CC=CC=C6Cl</chem>
97	 <chem>CN(C)CCCN-c1ccncc1-c2ccncc2-c3ccc(cc3)N4C=CC=C4C5=CC=CC=C5Cl</chem>
102	 <chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccncc2-c3ccncc3-c4ccc(cc4)N5C=CC=C5C6=CC=CC=C6Cl</chem>

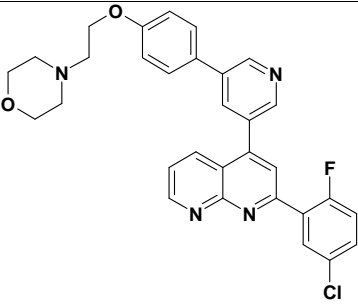
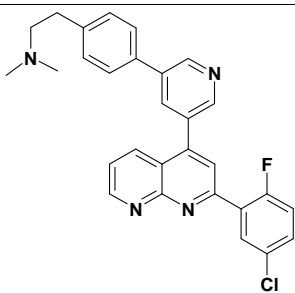
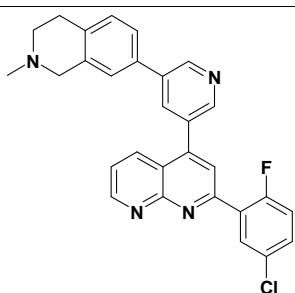
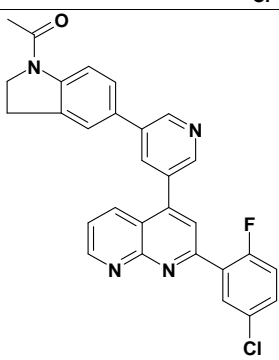
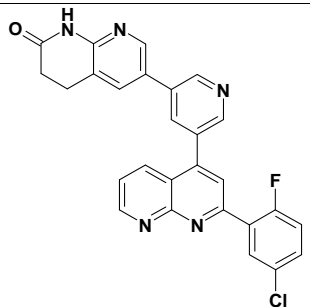
103	 <chem>Clc1ccc(F)c(c1)c2nc3cc(NC3=CC=C)cc2</chem>
104	 <chem>Clc1ccc(F)c(c1)c2nc3cc(NC3=CC=C)cc2</chem>
105	 <chem>Clc1ccc(F)c(c1)c2nc3cc(NC4CCNCC4)cc2</chem>
109	 <chem>Clc1ccc(F)c(c1)c2nc3cc(NC4=CN=CN4)cc2</chem>
113	 <chem>Clc1ccc(F)c(c1)c2nc3cc(NC4CCNCC4)cc2</chem>

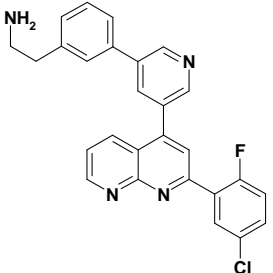
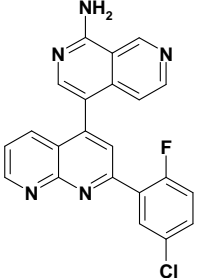
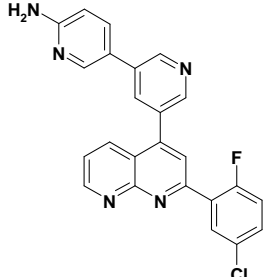
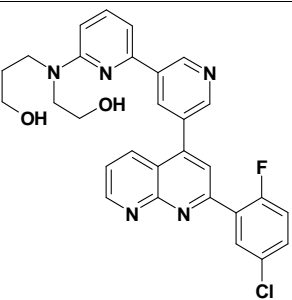
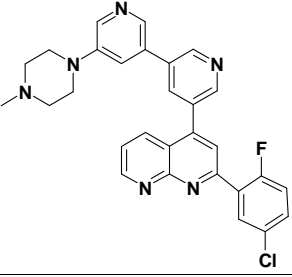
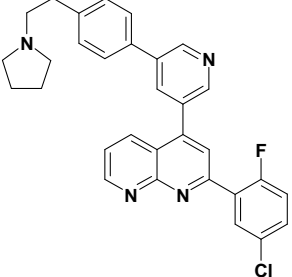
114	
115	
116	
118	
120	

121	
123	
131	
132	
135	

<p>136</p>	
<p>138</p>	
<p>139</p>	
<p>143</p>	
<p>144</p>	
<p>148</p>	

153	 <chem>C1CCN(C1)CCc2ccc(cc2)c3ccncc3c4c5ccc(F)c(Cl)c5n4</chem>
155	 <chem>C1CN2C=CC=CC=C2N1c3ccncc3c4c5ccc(F)c(Cl)c5n4</chem>
156	 <chem>C1CCN1COc2ccc(cc2)c3ccncc3c4c5ccc(F)c(Cl)c5n4</chem>
158	 <chem>C1CCN1COc2ccc(cc2)c3ccncc3c4c5ccc(F)c(Cl)c5n4</chem>
159	 <chem>C1CCNCC1c2ccc(cc2)c3ccncc3c4c5ccc(F)c(Cl)c5n4</chem>

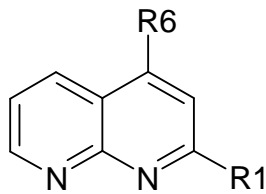
161	
162	
163	
164	
165	

166	 <chem>NCCc1ccc(cc1)-c2ccncc2-c3cc(F)ccc3Cl</chem>
167	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1-c3cc(F)ccc3Cl</chem>
169	 <chem>Nc1ccc(cc1)-c2ccncc2-c3cc(F)ccc3Cl</chem>
170	 <chem>C1CCN(C1)C2CCO2-c3ccncc3-c4cc(F)ccc4Cl</chem>
171	 <chem>CN1CCNCC1-c2ccncc2-c3cc(F)ccc3Cl</chem>
172	 <chem>C1CCN1Cc2ccc(cc2)-c3ccncc3-c4cc(F)ccc4Cl</chem>

173	 <chem>CCN1CCc2ccc(cc21)c3ccncc3c4cc(Cl)cc(F)c4</chem>
174	 <chem>CC(C)N1CCc2ccc(cc21)c3ccncc3c4cc(Cl)cc(F)c4</chem>
175	 <chem>c1ccc2c(c1)c[nH]2c3ccncc3c4cc(Cl)cc(F)c4</chem>
176	 <chem>CC(C)N1CCc2ccc(cc21)c3ccncc3c4cc(Cl)cc(F)c4</chem>
177	 <chem>CN(C)CC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2c3cc(F)c(F)cc3</chem>

9. Proceso para la producción de un compuesto de fórmula (I) que comprende los siguientes pasos:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)

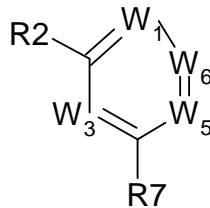


(III)

donde

R6 indica Hal, OH o B(OH)₂, y

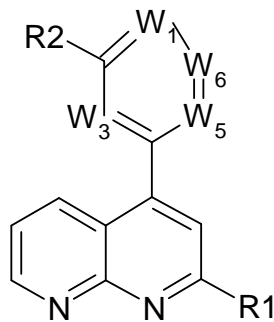
- 5 R1 y Hal tienen el significado que se define en la reivindicación 1,
con un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

donde

- 10 R7 indica Hal, OH, ácido borónico o un éster de ácido borónico, y
R2, W1, W3, W5, W6 y Hal tienen el significado que se define en la reivindicación 1,
para obtener el compuesto de fórmula (I)

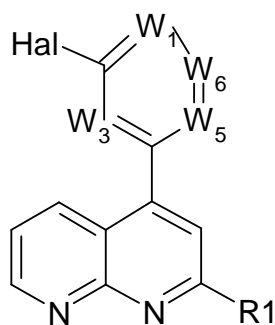


(I)

- 15 donde R1, R2, W1, W3, W5 y W6 tienen el significado que se define en la reivindicación 1,

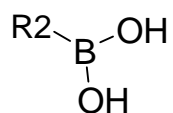
o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



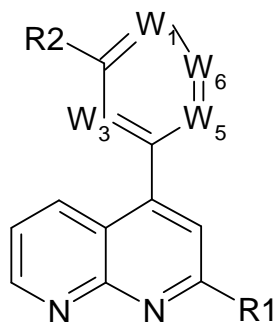
(V)

donde R1, Hal, W₁, W₃, W₅ y W₆ tienen el significado que se define en la reivindicación 1,
con un compuesto de fórmula (VI) o un éster del mismo



(VI)

donde R2 tiene el significado que se define en la reivindicación 1,
para obtener el compuesto de fórmula (I)

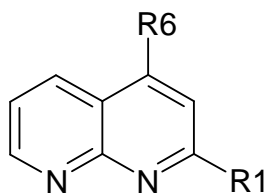


(I)

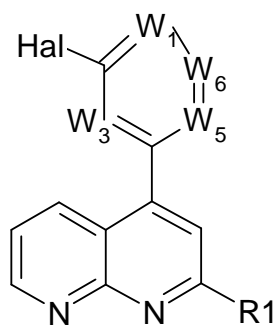
donde R1, R2, W₁, W₃, W₅ y W₆ tienen el significado que se define en la reivindicación 1,
y opcionalmente

(c) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

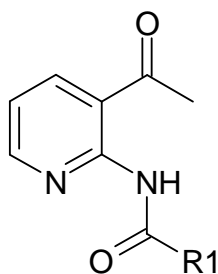
10. Compuestos intermedios de fórmula (III), (IV), (V) o (VIII)



(III)



(V)



(VIII)

5 donde

R6 indica Hal, o B(OH)₂;

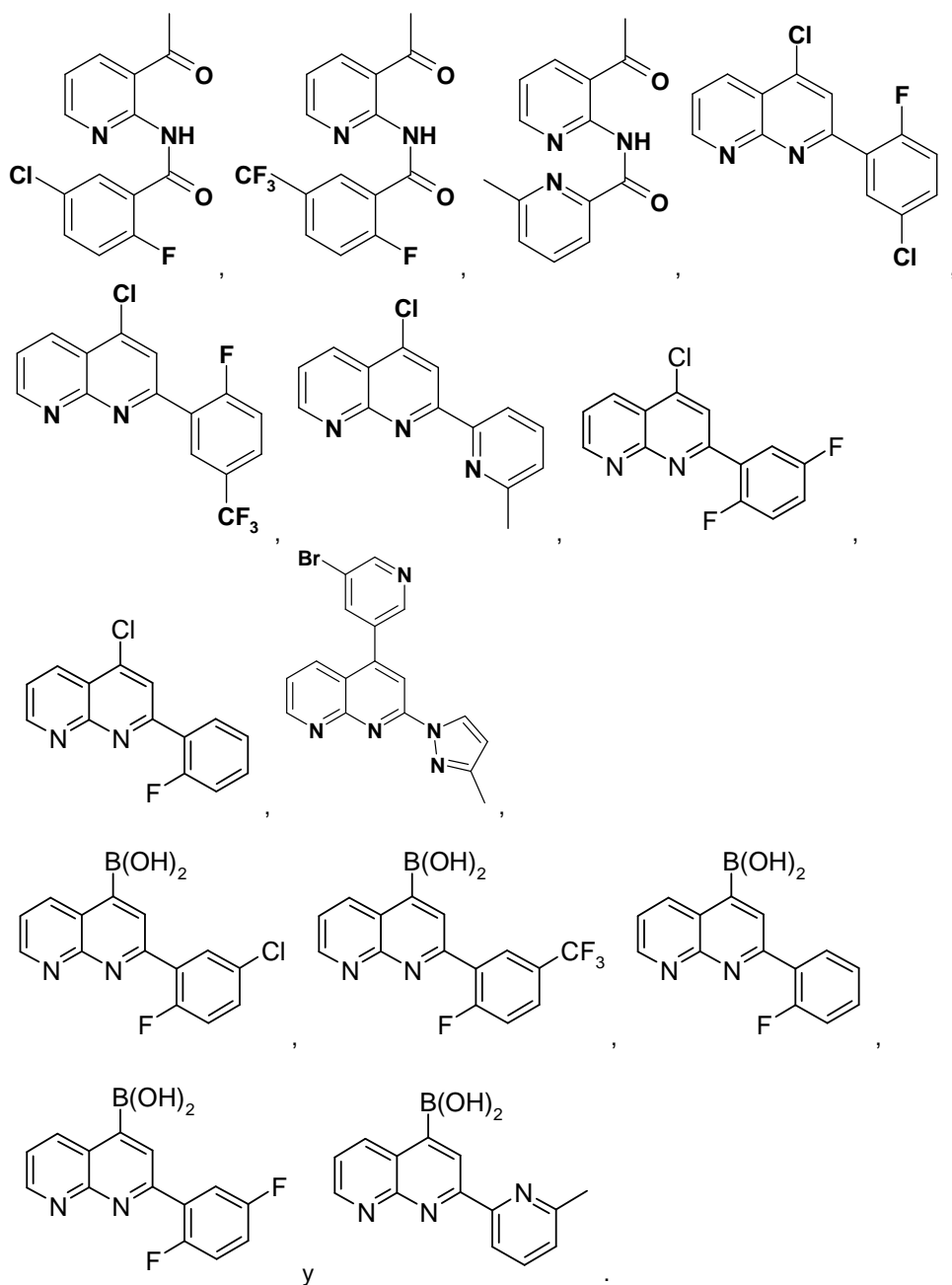
R1 indica fenilo o un heteroarilo monocíclico de 4-8 átomos que incluye 1-3 átomos de N, cada uno de los cuales está mono, di o trisustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, CN y OA; y

10 R7 indica Hal, OH, ácido borónico o un éster de ácido borónico; y

W₁, W₃, W₅, W₆, A y Hal tienen el significado que se define en la reivindicación 1;

y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

11. Compuestos intermedios según la reivindicación 10, que se seleccionan a partir del grupo de:



5

10

15

12. Uso de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para la inhibición *in vitro* de proteínas que consumen ATP, preferiblemente el receptor quinasa de TGF-beta, RON, TAK1 y/o CHK2, en el que la IC₅₀ de los compuestos tiene un valor de menos de 1 μM, preferiblemente menos de 0,1 μM.
13. Medicamento que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y/o sales fisiológicamente aceptables.
14. Composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables, opcionalmente en combinación con al menos otro principio activo seleccionado a partir del grupo de (1) moduladores de receptores de estrógenos, (2) moduladores de receptores de andrógenos, (3) modulares de receptores retinoides, (4) agentes citotóxicos, (5) agentes antiproliferativos, (6) inhibidores de la prenil-proteína transferasa, (7) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (8) inhibidores de la proteasa de VIH, (9) inhibidores de la transcriptasa inversa y (10) otros inhibidores de la angiogénesis.

- 5 **15.** Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para su uso en el control y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades seleccionadas a partir del grupo de cáncer, crecimiento tumoral, crecimiento metastásico, fibrosis, restenosis, infección por VIH, trastornos neurodegenerativos, aterosclerosis, inflamación y trastornos de cicatrización de heridas, angiogénesis, sistema cardiovascular, hueso, SNC y/o SNP.