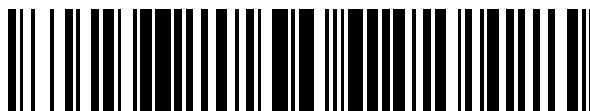


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 679 625**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2015 PCT/EP2015/067804**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2016 WO16020320**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2015 E 15744596 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 3177619**

54 Título: **2-(Morfolin-4-il)-1,7-naftiridinas**

30 Prioridad:

04.08.2014 EP 14179692

17.03.2015 EP 15159342

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

29.08.2018

73 Titular/es:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)

Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es:

WORTMANN, LARS;
LÜCKING, ULRICH;
LEFRANC, JULIEN;
BRIEM, HANS;
KOPPITZ, MARCUS;
EIS, KNUT;
VON NUSSBAUM, FRANZ;
BADER, BENJAMIN;
WENGMER, ANTJE MARGRET;
SIEMEISTER, GERHARD;
BONE, WILHELM;
LIENAU, PHILIP;
GRUDZINSKA-GOEBEL, JOANNA;
MOOSMAYER, DIETER;
EBERSPÄCHER, UWE y
SCHICK, HANS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 679 625 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

2-(Morfolin-4-il)-1,7-naftiridinas

Campo de aplicación de la invención

La invención se refiere a compuestos de 2-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridina sustituidos, con un procedimiento para su producción y con el uso de los mismos.

Antecedentes de la invención

La integridad del genoma de las células eucariotas está asegurada por vías de señalización complejas, conocidas como los mecanismos de respuesta de daño al ADN (DDR) y reparación múltiple del ADN. Cuando reconocen daño en el ADN la activación de las vías DDR da como resultado un arresto del ciclo celular, la supresión de la traducción general, la inducción de reparación del ADN y, finalmente, la supervivencia celular o la muerte celular. Las proteínas que reconocen de manera directa las estructuras de ADN aberrantes, tal como el complejo de MRE11-Rad50-Nbs1 que reconoce las rupturas de cadena doble del ADN por unión a los extremos del ADN de cadena doble o por unión de la RPA (proteína de replicación A) al ADN de cadena simple, reclutan y activan las quinasas que se encuentran más corriente arriba de la vía DDR, la ATM (ataxia-telangiectasia mutada), la ATR (relacionada con ATM-y Rad3, UniProtKB/Swiss-Prot Q13535) y la ADN-PKcs (proteína quinasa dependiente de ADN). Mientras que la ATM es activada primariamente por rupturas de cadena doble del ADN y la ADN-PKcs está comprometida fundamentalmente en un procedimiento de unión de extremos no homólogos en la reparación del ADN, la ATR responde a un amplio espectro de daños en el ADN, incluyendo rupturas de la cadena doble y lesiones derivadas de la interferencia con la replicación del ADN. Los principales componentes de la señalización corriente abajo de la ATM incluyen Chk2 y p53, mientras que la señalización de la ATR comprende Chk1 y cdc25. El noqueo del gen ATR en ratones es embrionariamente letal y las células con el ATR noqueado desarrollan rupturas de cromosomas y sufren apoptosis [E.J. Brown, D. Baltimore: *ATR disruption leads to chromosomal fragmentation and early embryonic lethality*; *Genes Dev.*, 14, 397-402, 2000]. Por el contrario, ATM no es esencial para la supervivencia celular aún cuando las células con el ATM noqueado son hipersensibles a la radiación ionizante y a los agentes que causan rupturas de la cadena doble de ADN.

La ATR, que forma un complejo con ATRIP (proteína que interactúa con ATR, UniProtKB/Swiss-Prot Q8WXE1), es activada principalmente por extensiones largas de ADN de cadena simple que son generadas por la actividad continua de desenrollamiento del ADN por las helicasas cuando la replicación está detenida. Es posible inducir este estrés de la replicación con horquillas de replicación detenidas mediante luz ultravioleta, determinados fármacos quimioterapéuticos, hidroxiurea o una señalización oncogénica aberrante que resulta en un mayor inicio o disparo del origen de replicación. La activación de la ATR da como resultado la inhibición del ciclo celular en la fase S o G2 a través de la vía Chk1-cdc25 y la supresión de un disparo de origen tardío. La célula aprovecha el tiempo para resolver el estrés de replicación y, finalmente reiniciará la replicación después de haber eliminado la fuente del estrés. Dado que la vía ATR asegura la supervivencia celular después del estrés de la replicación contribuye potencialmente en la resistencia a una quimioterapia. Por lo tanto la inhibición de actividad ATR quinasa podría ser de utilidad para el tratamiento de cáncer.

En las células tumorales dirigidas por oncogenes (por ejemplo, la mutación/sobrerregulación de Ras, la sobreexpresión de Myc, la sobreexpresión de CiclinaE) se ha observado un mayor estrés por replicación en comparación con células normales sanas. Se ha informado que la supresión de ATR en las células dirigidas por el oncogen Ras da como resultado una muerte sustancial de las células tumorales [O. Gilad, BY Nabet, y col.: *Combining ATR suppression with oncogenic Ras synergistically increases genomic instability, causing synthetic lethality or tumorigenesis in a dosage-dependent manner*; *Cancer Res.*, 70, 9693-9702, 2010].

Aunque ATM y ATR son activadas fundamentalmente por diferentes tipos de daño del ADN su señalización incluye algo de comunicación cruzada por cuanto pueden sustituir, por lo menos parcialmente, la función de la otra. Este hallazgo sugiere la existencia de cierta selectividad de la inhibición farmacéutica de ATR por las células tumorales. Una célula normal sana, con vías ATM y ATR en paralelo, queda detenida en la fase G1 del ciclo celular con un daño de ADN inducido, aún en la presencia de un inhibidor de ATR. Por el contrario, una célula tumoral muere a menudo deficiente en la señalización de ATM y/o de p53 se basa en la vía ATR y sufre muerte celular en presencia de un inhibidor de ATR. Esto sugiere que los inhibidores de ATR se podrían usar para el tratamiento de tumores con una señalización de ATM deficiente y/o una función de p53 deficiente.

Los detalles de la señalización DDR y el rol funcional de ATM y ATR fueron revisados recientemente en: E. Fokas, R. Prevo y col.: *Targeting ATR in DNA damage response and cancer therapeutics*; *Cancer Treatment Rev* 40, 109-117, 2014. J.M. Wagner & S.H. Kaufmann: *Prospects for the use of ATR inhibitors to treat cancer*, *Pharmaceuticals* 3, 1311-1334, 2010. D. Woods & J.J. Tuchi: *Chemotherapy induced DNA damage response*, *Cancer Biol. Thera.* 14, 379-389, 2013. A. Marechal & L. Zou: *DNA damage sensing by the ATM and ATR kinases*, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 5, a012716, 2013. M.K. Zeman & K.A. Cimprich: *Causes and consequences of replication stress*. *Nat. Cell Biol.*, 16, 2-9, 2014; S. Llona-Minguez, A. Höglund y col.: *Chemical strategies for development of ATR inhibitors*; *Exp. Rev. Mol. Med.* 16, e10, 2014.

Se conocen algunos inhibidores de ATR quinasa (*J. Med. Chem.* 2013, 56, 2125-2138; *Exp. Rev. Mol. Med.* 16, e10, 2014; WO2010054398A1; WO2010071837A1; WO2010073034A1; WO2011143399A1; WO2011143419A1; WO2011143422A1; WO2011143423A2; WO2011143425A2; WO2011143426A1; WO2011154737A1; WO2011163527A1; WO2012138938A1; WO2012178123A1; WO2012178124A1; WO2012178125A1; WO2013049719A1; WO2013049720A1; WO2013049722A1; WO2013049859A1; WO2013071085A1; WO2013071088A1; WO2013071090A1; WO2013071093A1; WO2013071094A1; WO2013152298A1; WO2014062604A1; WO2014089379A1; WO2014143240).

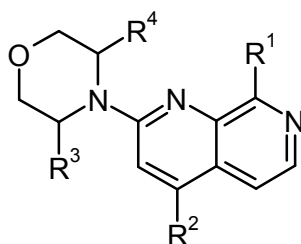
En WO 0058307 se describen piridinas 2,4-disustituidas fusionadas con arilo como ligandos del receptor NK3. Sin embargo, no menciona ejemplos de compuestos 1,7-naftiridina.

En WO 2006039718 se describen compuestos bicíclicos que contienen nitrógeno de arilo para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades mediadas por proteína quinasas. Sin embargo, no menciona ejemplos de compuestos 1,7-naftiridina.

En WO 2008017461 y el *Journal of Medicinal Chemistry* 2011, 54(22), 7899-7910 se describen derivados 1,7-naftiridina como inhibidores de p38 MAP quinasas. La posición 8 de los derivados 1,7-naftiridina está sustituida con un anillo fenilo. No se mencionan ejemplos de compuestos 1,7-naftiridina, que están sustituidos con un grupo heteroarilo en la posición 8 de la 1,7-naftiridina.

Persiste la necesidad de desarrollar de inhibidores de ATR para el tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades hiperproliferativas. El problema a resolver por la presente invención consiste en proporcionar otros compuestos que inhiban la ATR. Sorprendentemente, se encontró que las 2-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridinas de la fórmula general (I) o (Ib) inhiben la ATR.

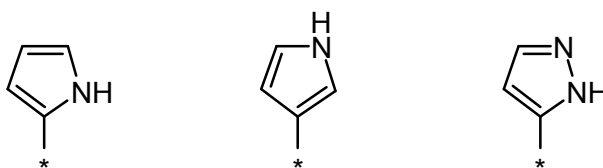
De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I)



(I)

en la que:

R¹ representa un grupo seleccionado entre:



25

en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R² representa hidrógeno, halógeno, -NR⁷R⁸, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heterocicloalcoxi de entre 3 a 10, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -(SO)R⁹, -SR⁹, -(SO₂)NR⁷R⁸, -NR⁷(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -N=(SO)R⁹R¹⁰, -SiR¹⁰R¹¹R¹², -(PO)(OR⁷)₂, -(PO)(OR⁷)R¹⁰ o -(PO)(R¹⁰)₂, en el que cada alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heterocicloalcoxi de entre 3 a 10 miembros, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con halógeno, OH, -NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido una o más veces con hidroxilo o fenilo, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros, fenilo, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸, -NR⁷(CO)R¹⁰, -NR⁸(CO)OR⁷, -NR⁸(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -(SO)R⁹, -SR⁹, -(SO₂)NR⁷R⁸, -NR⁷(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -N=(SO)R⁹R¹⁰, -(PO)(OR⁷)₂, -(PO)(OR⁷)R¹⁰, -(PO)(R¹⁰)₂ o con un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, con alquilo C₁-C₄; en el que cada heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con alquilo C₁-C₄;

40

- R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o metilo;
- R^7, R^8 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con halógeno; o
- 5 R^7 y R^8 juntos representan un grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , dicho grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S;
- R^9 representa alquilo C_1-C_4 o fenilo, en el que cada alquilo C_1-C_4 o fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con R^{13} ;
- 10 R^{10} representa alquilo C_1-C_4 ; o
- R^9 y R^{10} juntos, en el caso de ser un grupo $-N=(SO)R^9R^{10}$, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 5 a 8 miembros;
- R^{11} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$ o CN;
- R^{12} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;
- 15 R^{13} representa halógeno, OH, $-NR^7R^8$, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-(CO)OR^7$ o $-(CO)NR^7R^8$;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Los términos mencionados en el presente texto tienen el significado que se detalla a continuación:

- 20 La expresión "átomo de halógeno", "halo-" o "Hal-" debe entenderse como que significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión "alquilo C_1-C_6 " debe entenderse como que significa un grupo de hidrocarburos monovalentes saturados, lineales o ramificados, que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *neo*-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero de los mismos. En particular, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo C_1-C_4 "), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C_1-C_3 "), por ejemplo un grupo metilo, etilo, *n*-propilo o *iso*-propilo.

25

30

La expresión "haloalquilo C_1-C_6 " debe entenderse como que significa un grupo de hidrocarburos monovalentes, saturados, lineales o ramificados, en el que la expresión "alquilo C_1-C_6 " es como se ha definido anteriormente, y en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, idénticos o diferentes, es decir un átomo de halógeno es independiente del otro. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalquilo C_1-C_6 es, por ejemplo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$ o $-CH_2CF_3$.

35

La expresión "hidroxialquilo C_1-C_4 " debe entenderse como que significa un grupo de hidrocarburos monovalentes, saturados, lineales o ramificados en el que la expresión "alquilo C_1-C_4 " es como se ha definido anteriormente, y en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un grupo hidroxilo, por ejemplo un grupo hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1,3-dihidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxio-2-metil-propilo, 2-hidroxio-2-metil-propilo, 1-hidroxio-2-metil-propilo.

40

La expresión "alcoxi C_1-C_6 " debe entenderse como que significa un grupo de hidrocarburos monovalentes, saturados, lineales o ramificados, de la fórmula $-O$ -(alquilo C_1-C_6), en el que la expresión "alquilo C_1-C_6 " es como se ha definido anteriormente, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, pentoxi, *iso*-pentoxi o *n*-hexoxi, o un isómero de los mismos. En particular, dicho "alcoxi C_1-C_6 " puede contener 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, (un "alcoxi C_1-C_5 "), preferentemente 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, (un "alcoxi C_1-C_4 ").

45

La expresión "haloalcoxi C_1-C_6 " debe entenderse como que significa un grupo alcoxi C_1-C_6 monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan, de manera idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalcoxi- C_1-C_6 es, por ejemplo, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$ o $-OCH_2CF_3$.

50

La expresión "alqueno C_2-C_6 " debe entenderse como que significa un grupo de hidrocarburos monovalentes, lineales o ramificados, que contiene uno o más enlaces dobles, y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono o 2, 3 o

4 átomos de carbono (“alqueno C₂-C₄”), en particular 2 o 3 átomos de carbono (“alqueno C₂-C₃”), entendiéndose que en el caso en que dicho grupo alqueno contenga más de un enlace doble, entonces dichos enlaces dobles pueden estar aislados, o conjugados, entre sí. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletiletenilo), buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo o metilhexadienilo. En particular, dicho grupo es vinilo o alilo.

La expresión “cicloalquilo C₃-C₁₀” debe entenderse como que significa un anillo de hidrocarburo, monocíclico o bicíclico, monovalente, saturado, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono (“cicloalquilo C₃-C₁₀”). Dicho grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo o ciclodecilo, o un anillo de hidrocarburo bicíclico, por ejemplo, un anillo perhidropentalenilo o decalino. En particular, dicho anillo contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono (“cicloalquilo C₃-C₆”), preferentemente ciclopropilo.

La expresión “heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros”, debe entenderse como que significa un anillo de hidrocarburo mono o bicíclico, monovalente, saturado, que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, en el que R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo haloalquilo C₁-C₆; donde es posible que dicho grupo heterocicloalquilo se una al resto de la molécula por medio de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, del átomo de nitrógeno.

En particular, dicho heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros puede contener 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos mencionados previamente (un “heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros”), más particularmente dicho heterocicloalquilo puede contener 4 o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos mencionados previamente (un “heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros”).

En particular, y en un sentido no taxativo, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidino, oxetanilo, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditanilo, tiomorfolinilo, piperazinilo o tritanilo, o un anillo de 7 miembros, tal como, por ejemplo, un anillo diazapanilo. Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede estar benzocondensado. Preferentemente, el heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros es un tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo.

Dicho heterocicloalquilo puede ser bicíclico, tal como, en un sentido no taxativo, un anillo de 5,5 miembros, por ejemplo un anillo hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo, o un anillo bicíclico de 5,6 miembros, por ejemplo, un anillo hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo.

Como se ha mencionado anteriormente, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede estar parcialmente insaturado, es decir, puede contener uno o más enlaces dobles tal como, en un sentido no taxativo, por ejemplo, un anillo 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 4,5-dihidroxazolilo o 4H-[1,4]tiazinilo, o, puede estar benzocondensado, tal como, en un sentido no taxativo, por ejemplo, un anillo dihidroisoquinolinilo.

La expresión “heterocicloalcoxi de 3 a 10 miembros” de la fórmula –O-heterocicloalquilo, en el que el término “heterocicloalquilo” es como se ha definido anteriormente, se refiere a un anillo de hidrocarburo mono o bicíclico, monovalente, saturado, que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, en el que R^a representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆ y que está unido al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno, por ejemplo, un pirrolidinoxi, tetrahidrofuranoxi o tetrahidropirranoxi.

La expresión “heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros”, debe entenderse como que significa un anillo de

hidrocarburo mono- o bicíclico, monovalente, insaturado, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, en el que R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo haloalquilo C₁-C₆; donde es posible que dicho grupo heterocicloalqueno se una al resto de la molécula por medio de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, por medio del átomo de nitrógeno. Los ejemplos de dicho heterocicloalqueno pueden contener uno o más enlaces dobles, por ejemplo, un grupo 4H-piraniolo, 2H-piraniolo, 3,6-dihidro-2H-piraniolo-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiraniolo-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 3H-diazirino, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidroxazolilo, 4H-[1,4]tiazinilo o 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo o puede estar benzocondensado.

El término "heteroarilo" debe entenderse como que significa un sistema de anillos aromáticos, monocíclico, bicíclico o tricíclico, monovalente, que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos del anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), 5 o 6 o 9 o 10 átomos del anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 10 miembros") o en particular 5 o 6 átomos del anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 6 miembros"), y que contiene por lo menos un heteroátomo, que puede ser idéntico o diferente, donde dicho heteroátomo pueden ser, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre y, además, en cada caso pueden estar benzocondensados. En particular, el heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo etc., y derivados benzo de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y derivados benzo de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purinilo, etc., y derivados benzo de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, oxepinilo o 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo, etc.

En general, y a menos que se mencione de otra manera, los radicales heteroarílico o heteroarilénico incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo los isómeros de posición de los mismos. Así, a modo de ejemplo ilustrativo no taxativo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

El término "C₁-C₆", empleado en este texto, por ejemplo, en el contexto de las definiciones de "alquilo C₁-C₆", "haloalquilo C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₆", debe entenderse como que significa un grupo alquilo que tiene una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, se comprenderá que dicho término "C₁-C₆" incluye cualquier subintervalo comprendido en el intervalo definido, por ejemplo C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅; particularmente C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; más preferentemente C₁-C₄; en el caso de "haloalquilo C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₆" aún más particularmente C₁-C₂.

De manera similar, como se usa en el presente documento, el término "C₂-C₆", empleado en este texto, por ejemplo, en el contexto de las definiciones de "alqueno C₂-C₆" y "alquínilo C₂-C₆", se refiere a un grupo alqueno o un grupo alquínilo que tiene una cantidad finita de átomos de carbono de entre 2 y 6, es decir, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, se comprenderá que dicho término "C₂-C₆" incluye cualquier subintervalo comprendido entre los valores que definen sus límites, por ejemplo, C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; en particular C₂-C₃.

Además, como se usa en el presente documento, el término "C₃-C₆", tal como se emplea en este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₆", hace referencia a un grupo cicloalquilo que tiene una cantidad finita de átomos de carbono de entre 3 y 6, es decir, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, se comprenderá que dicho término "C₃-C₆" incluye cualquier subintervalo comprendido entre los valores que definen sus límites, por ejemplo, C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; en particular C₃-C₆.

Además, como se usa en el presente documento, el término "C₂-C₄", utilizado en todo este texto, por ejemplo en el contexto de "alqueno C₂-C₄" se refiere a un grupo alqueno que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 4, es decir, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Además, se comprenderá que dicho término "C₂-C₄" incluye cualquier subintervalo incluido entre los valores que definen sus límites, por ejemplo, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₄.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos del átomo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes, y que el resultado de dicha sustitución sea un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables están permitidas pero solamente si dichas combinaciones dan como resultado un compuesto estable.

La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a una sustitución opcional con los grupos, los radicales o las porciones especificadas.

El sustituyente de un sistema de anillos se refiere a un sustituyente unido a un sistema de anillos aromático o no aromático en el cual se reemplaza, por ejemplo, un hidrógeno disponible sobre el sistema de anillos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "uno o más", por ejemplo, en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se interpretará como "uno, dos, tres, cuatro o cinco", en particular uno, dos, tres o cuatro, más particularmente uno, dos o tres, más particularmente uno o dos".

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como aquella en la que por lo menos un átomo es reemplazado por otro átomo con el mismo número atómico pero con una masa atómica diferente de la masa atómica que habitualmente o predominantemente existe en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I e ^{131}I , respectivamente. Algunas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en donde se incorpora uno o más isótopos radioactivos, tal como ^3H o ^{14}C , son de utilidad en los estudios de la distribución de tejidos sustrato y/o de fármacos. Los isótopos tritados y de carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren en particular por lo fáciles que son de preparar y detectar. Además, la sustitución con isótopos, tal como deuterio, puede conferir determinadas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o menores requerimientos de dosificación, por lo que pueden resultar preferibles bajo determinadas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención generalmente se pueden preparar mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia, tal como mediante procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones que se describen más adelante en los ejemplos usando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

Cuando en el presente documento se usa la forma en plural de la palabra, los compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y semejantes, se considera que también comprende un solo compuesto, una sal, un polimorfo, un isómero, un hidrato, un solvato o semejantes.

Un "compuesto estable" o una "estructura estable" representa un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir el aislamiento, con un grado de pureza útil para formar una mezcla de reacción y para formularlo en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y la naturaleza de los distintos sustituyentes deseados. Puede haber átomos de carbono asimétricos en la configuración (*R*) o (*S*), lo cual dará como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En determinados casos, también puede haber asimetría debido a la rotación restringida alrededor de un enlace determinado, por ejemplo, el enlace central que une los dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

Los compuestos de la presente invención pueden contener átomos de azufre que son asimétricos, tal como un grupo sulfóxido o sulfoximina asimétrica, de la siguiente estructura:



por ejemplo, en la que * indica los átomos por donde se puede unir el resto de la molécula.

Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la forma *cis* o *trans*. Todas estas configuraciones (incluyendo los enantiómeros y los diastereómeros) están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

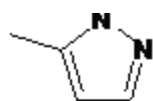
Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. El ámbito de la presente invención también incluye los isómeros y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separadas, puras o parcialmente purificadas de los compuestos de esta invención. La purificación y la separación de dichos materiales se pueden realizar usando técnicas estándar conocidas en la materia.

Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activo o por formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de los ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluitartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas, empleando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos son liberados después de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para separar isómeros ópticos comprende el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas quirales para HPLC), con o sin una derivatización convencional, elegida ópticamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas quirales de HPLC apropiadas son producidas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchas otras, todas las cuales se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son de utilidad las separaciones enzimáticas, con o sin una derivatización. De manera similar, los compuestos ópticamente activos de la presente invención se pueden obtener por síntesis quiral, usando materiales de partida ópticamente activos.

Con el fin de diferenciar los distintos tipos de isómeros entre sí, se puede recurrir a la Sección E de las reglas de la IUPAC como referencia (*Pure Appl Chem* 45, 11-30, 1976).

5 La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, por ejemplo los isómeros R o S, o los isómeros E o Z, en cualquier relación. El aislamiento de un estereoisómero individual, por ejemplo un enantiómero individual o un diastereómero individual, de un compuesto de la presente invención se puede lograr mediante cualquier procedimiento del estado de la técnica adecuado, tal como cromatografía, en especial cromatografía quiral, por ejemplo.

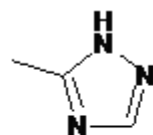
10 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga una unidad pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, o como un tautómero 2H, o aún una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros, o una unidad triazol, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, un tautómero 2H o un tautómero 4H, o aún una mezcla en cualquier cantidad de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H, es decir:



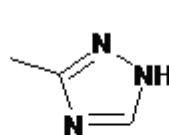
1H-tautómero



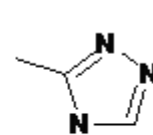
2H-tautómero



1H-tautómero



2H-tautómero



4H-tautómero

15 La presente invención incluye todos los tautómeros posibles de los compuestos de la presente invención como tautómeros individuales o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen en que por lo menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención está oxidado. La presente invención incluye todos dichos posibles N-óxidos.

20 La presente invención también se relaciona con formas que son de utilidad de los compuestos desvelados en el presente documento, tales como metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables y coprecipitados.

25 Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, o como un solvato, en el que los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular, por ejemplo, agua, metanol o etanol como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de los disolventes polares, en particular de agua, puede estar presente en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de los solvatos estequiométricos, por ejemplo, los hidratos, son posibles los hemi, (semi), mono, sesqui, di, tri, tetra, pentasolvatos o hidratos, respectivamente, etcétera. La presente invención incluye todos dichos hidratos o solvatos.

30 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en una forma libre, por ejemplo, como una base libre o como un ácido libre o como un zwitterión, o puede existir en la forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, en particular cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, utilizada habitualmente en el campo farmacéutico.

35 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición ácida inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19.

40 Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la presente invención que comprenda un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que sea suficientemente ácida, tal como una sal de adición ácida con un ácido inorgánico, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, o con un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanpropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico,

persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietansulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometansulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, bencensulfónico, para-toluensulfónico, metansulfónico, 2-naftalensulfónico, naftalindisulfónico, ácido alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico.

Además, otra sal farmacéuticamente aceptable apropiada de un compuesto de acuerdo con la presente invención es una sal de metal alcalino suficientemente ácida, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino térreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base Sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo, y butilo cloruros, bromuros y yoduros; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Los expertos en la materia comprenderán además que las sales de adición ácida de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado utilizando cualquiera de los numerosos procedimientos conocidos. Como alternativa, se pueden preparar sales de metales alcalinos y alcalino-térreos de los compuestos ácidos de la invención por reacción de los compuestos de la invención con la base apropiada utilizando diversos procedimientos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales individuales o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

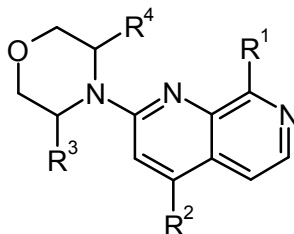
Aún más, la presente invención incluye todas las formas cristalinas, o polimorfos, posibles de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfos individuales, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

Cuando los radicales en los compuestos de la presente invención están sustituidos, los radicales pueden estar mono o polisustituidos, a menos que se especifique de otra manera. En el contexto de la presente invención, todos los radicales que aparecen más de una vez se definen de manera independiente entre sí. Se prefiere la sustitución con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes.

En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" incluye la inhibición, el retardación, la comprobación, el alivio, atenuación, restricción, reducción, supresión, rechazo o cura de una enfermedad (el término "enfermedad" incluye, pero en un sentido no taxativo, una condición, un trastorno, una lesión o un problema de salud), o el desarrollo, el transcurso o el progreso de dichos estados y/o los síntomas de dichos estados. El término "terapia" se considera aquí como sinónimo del término "tratamiento".

Los términos "prevención", "profilaxis" o "preclusión" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a evitar o reducir el riesgo de contraer, experimentar, padecer o tener una enfermedad o un desarrollo o un avance de dichos estados y/o los síntomas de dichos estados. El tratamiento o la prevención de una enfermedad puede ser parcial o completo.

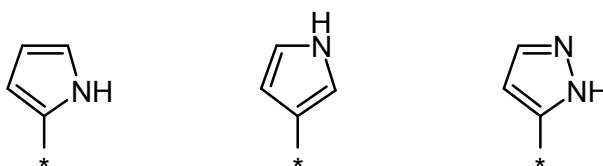
En otra forma de realización, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I)



(I)

en la que:

R¹ representa un grupo seleccionado entre:



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

- 5 R^2 representa hidrógeno, halógeno, $-NR^7R^8$, CN, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heterocicloalcoxi de entre 3 a 10 miembros, alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$ o $-(PO)(R^{10})_2$, en el que cada alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heterocicloalcoxi de entre 3 a 10 miembros, alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con halógeno, OH, $-NR^7R^8$, alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros, heterocicloalqueno de entre 4 y 6 miembros, fenilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $-NR^8(CO)OR^7$, $-NR^8(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$ o con un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con alquilo C_1-C_4 ;
- 10 en el que cada heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con alquilo C_1-C_4 ;
- 15 R^3 , R^4 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o metilo;
- R^7 , R^8 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; o
- 20 R^7 y R^8 juntos representan un grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , dicho grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S;
- R^9 representa alquilo C_1-C_4 o fenilo, en el que cada alquilo C_1-C_4 o fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con R^{13} ;
- 25 R^{10} representa alquilo C_1-C_4 ; o
- R^9 y R^{10} juntos, en el caso de ser un grupo $-N=(SO)R^9R^{10}$, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 5 a 8 miembros;
- R^{11} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$ o CN;
- R^{12} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;
- 30 R^{13} representa halógeno, OH, $-NR^7R^8$, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-(CO)OR^7$ o $-(CO)NR^7R^8$;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

35 De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en la que:

R^1 representa un grupo seleccionado entre:



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

- 40 R^2 representa hidrógeno, flúor, cloro, CN, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , heterocicloalcoxi de entre 3 a 6 miembros, alqueno C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros,

heterocicloalquenilo de entre 4 y 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$,

5 en el que cada alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , heterocicloalcoxi de entre 3 a 6 miembros, alquenilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, cloro, OH, $-NR^7R^8$, alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquilo de 5 miembros, fenilo, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$ o con un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido, una o más veces, con alquilo C_1-C_4 ;

10 en el que cada heterocicloalquenilo de entre 4 y 6 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con alquilo C_1-C_4 ;

R^3 , R^4 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o metilo;

R^7 , R^8 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^9 representa alquilo C_1-C_4 ;

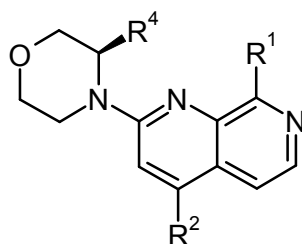
R^{10} representa alquilo C_1-C_4 ; o

15 R^9 y R^{10} juntos, en el caso de ser un grupo $-N=(SO)R^9R^{10}$, representan un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros;

R^{11} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-(CO)OR^7$;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib)

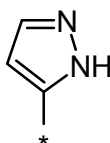


(Ib)

20 en la que R^1 , R^2 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) anteriormente o posteriormente.

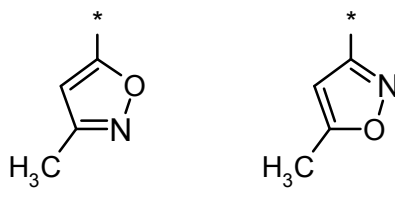
De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en la que

R^1 representa:



25 en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

30 R^2 representa hidrógeno, flúor, cloro, CN, metilo, alcoxi C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_3 , ciclopropilo, heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros, heterocicloalquenilo de entre 4 y 6 miembros, fenilo, piridinilo, tiazolilo, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, en el que cada metilo, alcoxi C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_3 , ciclopropilo, heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros, fenilo, piridinilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, cloro, OH, $-NR^7R^8$, metilo, heterocicloalquilo de 5 miembros, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, o con un grupo seleccionado entre:



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;
 en el que cada heterocicloalqueno de entre 4 y 6 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, con metilo;

5 R^4 representa hidrógeno o metilo;

R^7, R^8 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^9 representa alquilo C_1-C_4 ;

R^{10} representa alquilo C_1-C_4 ; o

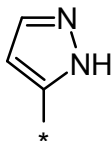
R^9 y R^{10} juntos, en el caso de ser un grupo $-N=(SO)R^9R^{10}$, representan un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros;

10 R^{11} representa hidrógeno, metilo, $-(CO)OR^7$;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en la que

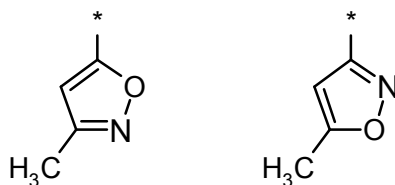
R^1 representa:



15

en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

20 R^2 representa hidrógeno, flúor, cloro, CN, metilo, ciclopropilo, alqueno C_2-C_3 , alcoxi C_1-C_4 , heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros, fenilo, $-NR^7R^8$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$ en el que cada metilo, alqueno C_2-C_3 , alcoxi C_1-C_4 , heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros, fenilo está opcionalmente sustituido, uno o más veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, cloro, OH, $-NR^7R^8$, alquilo C_1-C_4 , ciclopropilo, haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , bencilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$ o con un grupo seleccionado entre:



25

en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;
 en el que cada heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, con metilo;

30 R^7, R^8 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , ciclopropilo o fenilo opcionalmente halogenado;

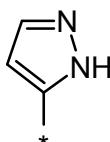
R^9 representa alquilo C_1-C_4 ;

R^{10} representa alquilo C_1-C_4 ; o

R⁹ y R¹⁰ juntos, en el caso de ser un grupo -N=(SO)R⁹R¹⁰, representan un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros;
R¹¹ representa hidrógeno, metilo, -(CO)OR⁷;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

5 De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en la que R¹ representa:



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

10 R² representa CN, alcoxi C₁-C₄, -(SO₂)R⁹, -SR⁹, ciclopropilo, -NR⁷R⁸, -N=(SO)R⁹R¹⁰, fenilo, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros, heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros, en el que cada alcoxi C₁-C₄, fenilo, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros, heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, cloro, -NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, bencilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, -NR⁸(CO)OR⁷, -(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰;

15 R⁷, R⁸ representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₆, ciclopropilo o fenilo opcionalmente halogenado;

R⁹ representa alquilo C₁-C₄;

R¹⁰ representa alquilo C₁-C₄; o

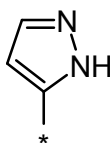
R⁹ y R¹⁰ juntos, en el caso de ser un grupo -N=(SO)R⁹R¹⁰, representan un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros;

20 R¹¹ representa hidrógeno;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en donde

R¹ representa:



25 en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

30 R² representa CN, metoxi, etoxi, propoxi, butiloxi, isopropoxi, metilsulfanilo, ciclopropilo, -NR⁷R⁸, (4-oxido-1,4λ⁴-oxatian-4-iliden)amino, fenilo, piridinilo, tiazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, 1,2-oxazolilo, imidazolilo, tetrahydro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiranilo, piperidinilo, piperazinilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, metansulfonilo, en el que cada etoxi, propoxi, butiloxi, fenilo, piridinilo, tiazolilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, 1,2-oxazolilo, imidazolilo, piperidinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, cloro, -NR⁷R⁸, metilo, etilo, 2,2-dimetiletilo, ciclopropilo, trifluorometilo, metoxi, hidroximetilo, bencilo, piperazinilo, -NR⁸(CO)OR⁷, metansulfonilo, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰;

35 R⁷, R⁸ representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, metilo, 2,2-dimetiletilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilo o fluorofenilo;

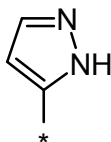
R¹⁰ representa metilo;

R¹¹ representa hidrógeno;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en la que

R¹ representa:



5

en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R² representa hidrógeno, halógeno, -NR⁷R⁸, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heterocicloalcoxi de entre 3 a 10 miembros, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -(SO)R⁹, -SR⁹, -(SO₂)NR⁷R⁸, -NR⁷(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -N=(SO)R⁹R¹⁰, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilosililo, dimetilfenilsililo, isopropilodimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, *terc*-butildimetilsililo, -(PO)(OR⁷)₂, -(PO)(OR⁷)R¹⁰ o -(PO)(R¹⁰)₂,

10

en el que cada alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heterocicloalcoxi de entre 3 a 10 miembros, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con halógeno, OH, -NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros, fenilo, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸, -NR⁷(CO)R¹⁰, NR⁸(CO)OR⁷, -NR⁸(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -(SO)R⁹, -SR⁹, -(SO₂)NR⁷R⁸, -NR⁷(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -N=(SO)R⁹R¹⁰, -(PO)(OR⁷)₂, -(PO)(OR⁷)R¹⁰, -(PO)(R¹⁰)₂ o con un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, con alquilo C₁-C₄;

15

en el que cada heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con alquilo C₁-C₄;

20

R³, R⁴ representan, en forma independiente en cada caso, hidrógeno o metilo;

R⁷, R⁸ representan, en forma independiente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con halógeno; o

25

R⁷ y R⁸ representan juntos un grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, dicho grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S;

30

R⁹ representa alquilo C₁-C₄ o fenilo, en el que cada alquilo C₁-C₄ o fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con R¹³;

R¹⁰ representa alquilo C₁-C₄; o

R⁹ y R¹⁰ juntos, en el caso del grupo -N=(SO)R⁹R¹⁰, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 5 a 8 miembros;

35

R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸ o CN;

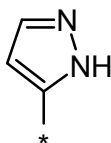
R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹³ representa halógeno, OH, -NR⁷R⁸, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(CO)OR⁷ o -(CO)NR⁷R⁸.

40

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención abarca compuestos de fórmula general (Ib), en la que

R¹ representa:

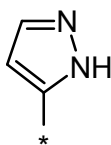


en la que * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula;

- 5 R^2 representa hidrógeno, halógeno, $-NR^7R^8$, CN, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heterocicloalcoxi de entre 3 a 10 miembros, alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$ o $-(PO)(R^{10})_2$, en el que cada alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heterocicloalcoxi de entre 3 a 10 miembros, alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con halógeno, OH, $-NR^7R^8$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo, haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros, fenilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $NR^8(CO)OR^7$, $NR^8(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$ o con un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, con alquilo C_1-C_4 ;
- 10 en el que cada heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con alquilo C_1-C_4 ;
- 15 R^3 , R^4 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o metilo;
- R^7 , R^8 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con halógeno; o
- 20 R^7 y R^8 juntos representan un grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , dicho grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S;
- 25 R^9 representa alquilo C_1-C_4 o fenilo, en el que cada alquilo C_1-C_4 o fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con R^{13} ;
- R^{10} representa alquilo C_1-C_4 ; o
- R^9 y R^{10} juntos, en el caso de ser un grupo $-N=(SO)R^9R^{10}$, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 5 a 8 miembros;
- R^{11} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$ o CN;
- 30 R^{12} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;
- R^{13} representa halógeno, OH, $-NR^7R^8$, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-(CO)OR^7$ o $-(CO)NR^7R^8$.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en la que

R^1 representa:



- 35 en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;
- R^2 representa hidrógeno, halógeno, $-NR^7R^8$, CN, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , heterocicloalcoxi de entre 3 a 10 miembros, alqueno C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$, en el que cada alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con halógeno, OH, amino, $-NR^7R^8$, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo, haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros, fenilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$, o con un grupo heteroarilo;
- 40 en el que cada heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con metilo;
- 45

R⁴ representa hidrógeno o metilo;

R⁷, R⁸ representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con halógeno;

5 R⁹ Representa alquilo C₁-C₄ o fenilo, en el que cada alquilo C₁-C₄ o fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con R¹³;

R¹⁰ representa alquilo C₁-C₄; o

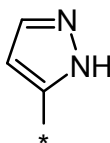
R⁹ y R¹⁰ juntos, en el caso de ser un grupo -N=(SO)R⁹R¹⁰, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 5 a 8 miembros;

R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸ o CN;

10 R¹³ representa halógeno, OH o alcoxi C₁-C₆.

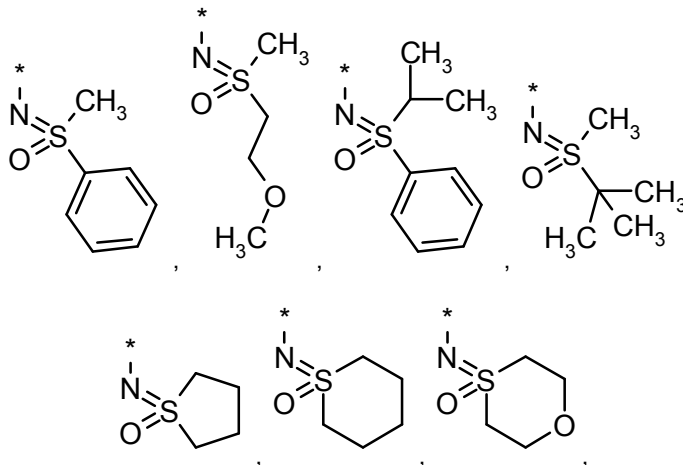
De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en la que

R¹ representa:



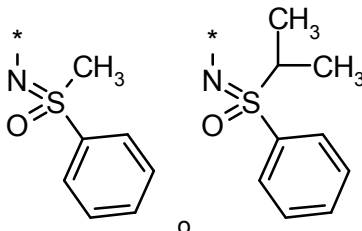
en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

15 R² representa hidrógeno, cloro,-amino, propilamino, dimetilamino, metil(propil)amino, metil(2-metilpropil)amino, 2,2-dimetilpropil(metil)amino, ciclopropil(metil)amino, metil(fenil)amino, CN, metilo, etilo, propan-2-ilo, 3-metilbutan-2-ilo, pentan-3-ilo, hexan-2-ilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, 2-metilpropan-1-iloxi, propan-2-iloxi, (2-oxotetrahydrofuran-3-il)oxi, propenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, azetidino, pirrolidinilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-2-ona, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tioplan-4-ilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 3-oxo-piperazin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazinan-3-ilo, 1-oxidotetrahydro-2H-tioplan-4-ilo, 1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-ilo, 1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo, 1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ilo, (3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-ilo, (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo, 1,1-dioxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-tioplan-4-ilo, fenilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo, indolilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-ilo, -(CO)NH₂, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo, fenilsulfonilo, -N=(SO)dimetilo, -N=(SO)dietilo,



35 en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula, -(PO)(O-metil)₂, -(PO)(O-etil)metilo, -(PO)(O-2-metilpropil)metilo, -(PO)(O-etil)2-metilpropilo, -(PO)dimetilo, -(PO)dietilo,

donde cada metilo, etilo, propan-2-ilo, 3-metilbutan-2-ilo, pentan-3-ilo, hexan-2-ilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, metoxi, etoxi, propoxi, 2-metil-propan-1-ilo, butoxi, ciclopropilo, ciclohexilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 3-oxo-piperazino-1-ilo, fenilo, pirrolo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo,



5

está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, cloro, bromo, OH, amino, -NH-ciclopropilo, dimetilamino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-metil-2-hidroxipropan-1-ilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, bencilo, fluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, metoximetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, fenilo, -(CO)O-metilo, (CO)O-*terc*-butilo, -(CO)NH₂, -(CO)NH-metilo, -(CO)NH-*terc*-butilo, -(CO)dimetilamino, -(CO)piperidino-1-ilo, -(CO)NH-ciclopropilo, -NH(CO)metilo, -NH(CO)O-*terc*-butilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo, fenilsulfonilo, metilsulfanilo, -(SO₂)NR⁷R⁸, NH(SO₂)metilo, -(SO)=NH)metilo, -(SO)=NH)etilo, -(SO)=NH)propan-2-ilo, -(SO)=N-metil)metilo, -(SO)=N-(CO)O-etil)metilo, -(SO)=N-(CN))metilo, -(SO)=N-(CO)NH-etil)metilo, -(PO)(O-metil)₂, -(PO)(OH)(O-metilo) o con furanilo o pirazolilo, en el que cada 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con metilo;

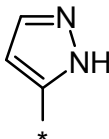
10

15

R⁴ representa hidrógeno o metilo.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en la que

20 R¹ representa:



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R² representa 2,2-dimetilpropil(metil)amino, ciclopropil(metil)amino, metil(fenil)amino, 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, tetrahydro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano-4-ilo, piperidino, piperazino, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazino-7(8H)-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopirano-4-ilo, fenilo, pirrolo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo o 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-ilo,

25

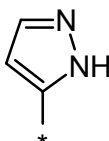
30

en el que cada 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, piperidino, piperazino, fenilo, pirrolo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo o piridinilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, cloro, OH, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *terc*-butilo, hidroximetilo, bencilo, fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, -(CO)O-metilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo o -(SO)=NH)metilo;

R⁴ representa metilo.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en la que

35 R¹ representa:



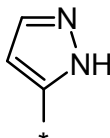
en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R² representa tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidinilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, piridinilo o 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-ilo, en el que cada piperidinilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo o piridinilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, amino, metilo, etilo, propan-2-ilo, hidroximetilo, metoxi, ciclopropilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo o -((SO)=NH)metilo;

R⁴ representa metilo.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ib), en la que

R¹ representa:



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

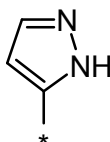
R² representa 2,2-dimetilpropil(metil)amino, ciclopropil(metil)amino, metil(fenil)amino, 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo o 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-ilo,

en la que cada 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, cloro, OH, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *terc*-butilo, hidroximetilo, bencilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, -(CO)O-metilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo o -((SO)=NH)metilo;

R⁴ representa metilo.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ib), en la que

R¹ representa:



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

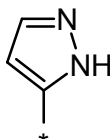
R² representa tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidin-4-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, piridin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-ilo,

en el que cada piperidin-4-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, OH, amino, metilo, etilo, propan-2-ilo, hidroximetilo, 2-fluoroetilo, metoxi, ciclopropilo, etilsulfonilo, metilsulfanilo, -((SO)=NH)metilo,

R⁴ representa metilo.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ib), en la que

R¹ representa:



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

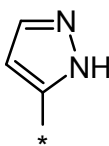
R² representa fenilo, pirazolilo, tiofenilo o piridinilo,

5 en el que cada fenilo, pirazolilo, tiofenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, cloro, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *terc*-butilo, bencilo, fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo, -((SO)=NH)metilo,

R⁴ representa metilo.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ib), en la que

R¹ representa:



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

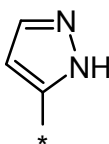
R² representa fenilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo o piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, en el que cada fenilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, cloro, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *terc*-butilo, bencilo, fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo, -((SO)=NH)metilo,

15

R⁴ representa metilo.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ib), en la que

R¹ representa:



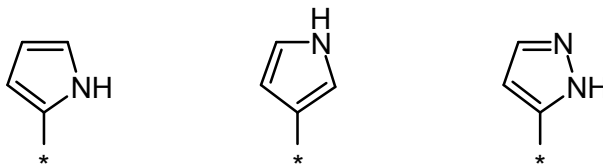
en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R² representa fenilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo o piridin-3-ilo, en el que cada fenilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo o piridin-3-ilo, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *terc*-butilo, bencilo, fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo, -((SO)=NH)metilo,

25

R⁴ representa metilo.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R¹ representa un grupo seleccionado entre



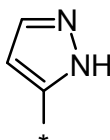
en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R¹ representa un grupo seleccionado entre



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R¹ representa



5

en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

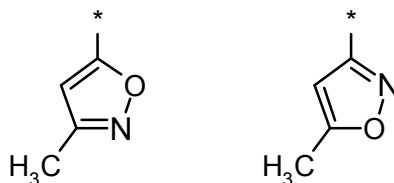
En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R² representa hidrógeno, flúor, cloro, CN, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, heterocicloalcoxi de entre 3 a 6 miembros, alqueno C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros, heterocicloalqueno de entre 4 y 6 miembros, fenilo, piridinilo, tiazolilo, -(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -SR⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -N=(SO)R⁹R¹⁰,

10

en el que cada alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, heterocicloalcoxi de entre 3 a 6 miembros, alqueno C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros, fenilo, piridinilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con

flúor, cloro, OH, -NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₄, heterocicloalquilo de 5 miembros, fenilo, -NR⁸(CO)OR⁷, -(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -(PO)(OR⁷)₂ o un grupo seleccionado entre:

15



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

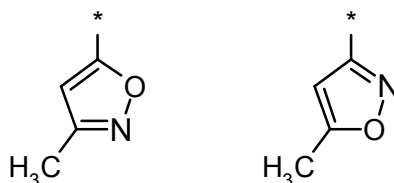
en el que cada heterocicloalqueno de entre 4 y 6 miembros está opcionalmente sustituido, uno o más veces, con alquilo C₁-C₄.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R² representa hidrógeno, flúor, cloro, CN, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, heterocicloalcoxi de entre 3 a 6 miembros, alqueno C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros, heterocicloalqueno de entre 4 y 6 miembros, fenilo, piridinilo, tiazolilo, -(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -SR⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -N=(SO)R⁹R¹⁰,

20

en el que cada alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, heterocicloalcoxi de entre 3 a 6 miembros, alqueno C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros, fenilo, piridinilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, cloro, OH, -NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₄, heterocicloalquilo de 5 miembros, fenilo, -NR⁸(CO)OR⁷, -(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -(PO)(OR⁷)₂ o un grupo seleccionado entre:

25



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

en el que cada heterocicloalqueno de entre 4 y 6 miembros está opcionalmente sustituido, uno o más veces, en

30

forma independiente en cada caso, con alquilo C₁-C₄.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ib), en el que R² representa hidrógeno, halógeno, -NR⁷R⁸, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heterocicloalcoxi de entre 3 a 10 miembros, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -(SO)R⁹, -SR⁹, -(SO₂)NR⁷R⁸, -NR⁷(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -N=(SO)R⁹R¹⁰, -SiR¹⁰R¹¹R¹², -(PO)(OR⁷)₂, -(PO)(OR⁷)R¹⁰ o -(PO)(R¹⁰)₂,

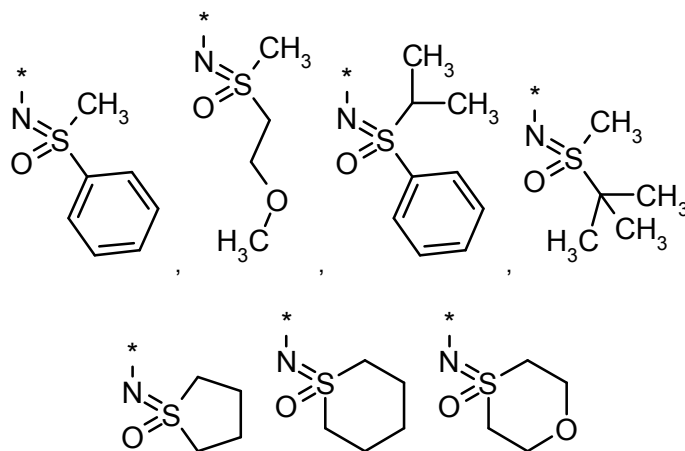
en el que cada alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heterocicloalcoxi de entre 3 a 10 miembros, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con halógeno, OH, -NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros, fenilo, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸, -NR⁷(CO)R¹⁰, -NR⁸(CO)OR⁷, -NR⁸(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -(SO)R⁹, -SR⁹, -(SO₂)NR⁷R⁸, -NR⁷(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -N=(SO)R⁹R¹⁰, -(PO)(OR⁷)₂, -(PO)(OR⁷)R¹⁰, -(PO)(R¹⁰)₂ o con un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, con alquilo C₁-C₄;

en el que cada heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido, uno o más veces, en forma independiente en cada caso, con alquilo C₁-C₄.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R² representa CN, metoxi, etoxi, propoxi, butiloxi, isopropoxi, metilsulfanilo, ciclopropilo, -NR⁷R⁸, (4-oxido-1,4λ⁴-oxatiano-4-ilideno)amino, fenilo, piridinilo, tiazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, 1,2-oxazolilo, imidazolilo, tetrahidro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-tiopirano, piperidinilo, piperazinilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, metansulfonilo, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰,

en el que cada etoxi, propoxi, butiloxi, fenilo, piridinilo, tiazolilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, 1,2-oxazolilo, imidazolilo, piperidinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido, uno o más veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, cloro, -NR⁷R⁸, metilo, etilo, 2,2-dimetiletilo, ciclopropilo, trifluorometilo, metoxi, hidroximetilo, bencilo, piperazinilo, -NR⁸(CO)OR⁷, metansulfonilo, S-metilsulfonimidoilo.

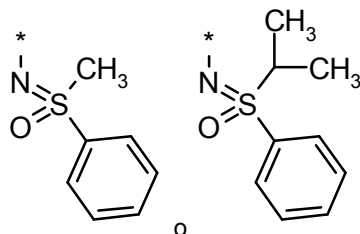
En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R² representa hidrógeno, cloro, -amino, propilamino, dimetilamino, metil(propil)amino, metil(2-metilpropil)amino, 2,2-dimetilpropil(metil)amino, ciclopropil(metil)amino, metil(fenil)amino, CN, metilo, etilo, propan-2-ilo, 3-metilbutan-2-ilo, pentan-3-ilo, hexan-2-ilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, 2-metil-propan-1-ilo, propan-2-ilo, (2-oxotetrahydrofuran-3-ilo)oxi, propenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, azetidino, pirrolidino, 2-oxo-1,3-oxazolidin-2-ona, tetrahidro-2H-pirano, tetrahidro-2H-tiopirano-4-ilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, 2-oxo-pirrolidino-1-ilo, 2-oxo-piperidino-1-ilo, 3-oxo-piperazino-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazinan-3-ilo, 1-oxidotetrahydro-2H-tiopirano-4-ilo, 1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirano-4-ilo, 1,1-dioxido-1,2-tiazolidino-2-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo, 1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ilo, (3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-ilo, (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo, 1,1-dioxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 3,6-dihidro-2H-pirano-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopirano-4-ilo, fenilo, 1,3-dihidro-2H-indol-2-ilo, 3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo, indolilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-ilo, -(CO)NH₂, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo, fenilsulfonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo, fenilsulfonilo, -N=(SO)dimetilo, -N=(SO)dietilo,



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula, -(PO)(O-metil)₂, -(PO)(O-etil)metilo, -(PO)(O-2-metilpropil)metilo, -(PO)(O-etil)2-metilpropilo, -(PO)dimetilo, -(PO)dietilo,

en el que cada metilo, etilo, propan-2-ilo, 3-metilbutan-2-ilo, pentan-3-ilo, hexan-2-ilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo,

metoxi, etoxi, propoxi, 2-metil-propan-1-iloxi, butoxi, ciclopropilo, ciclohexilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 3-oxo-piperazino-1-ilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo,



5 está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con

flúor, cloro, bromo, OH, amino, -NH-ciclopropilo, dimetilamino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-metil-2-hidroxiopropan-1-ilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, bencilo, fluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, metoximetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, fenilo, -(CO)O-metilo, (CO)O-*terc*-butilo, -(CO)NH₂, -(CO)NH-metilo, -(CO)NH-*terc*-butilo, -(CO)dimetilamino, -(CO)piperidino-1-ilo, -(CO)NH-ciclopropilo, -NH(CO)metilo, -NH(CO)O-*terc*-butilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo, fenilsulfonilo, metilsulfanilo, -(SO₂)NR⁷R⁸, NH(SO₂)metilo, -((SO)=NH)metilo, -((SO)=NH)etilo, -((SO)=NH)propan-2-ilo, -((SO)=N-metil)metilo, -((SO)=N-(CO)O-etil)metilo, -((SO)=N-(CN))metilo, -((SO)=N-(CO)NH-etil)metilo, -(PO)(O-metil)₂, -(PO)(OH)(O-metilo) o con furanilo, pirazolilo,

15 en el que cada 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con metilo.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que

R² representa 2,2-dimetilpropil(metil)amino, ciclopropil(metil)amino, metil(fenil)amino, 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, tetrahydro-2H-piranilo, tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidino, piperazino, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-ilo, en el que cada 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, piperidino, piperazino, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, en forma independiente en cada caso, con

25 flúor, cloro, OH, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *terc*-butilo, hidroximetilo, bencilo, fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, -(CO)O-metilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo, -((SO)=NH)metilo.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que

R² representa tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidino, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, piridinilo, 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-ilo, en el que cada piperidino, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, piridinilo, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, amino, metilo, etilo, propan-2-ilo, hidroximetilo, metoxi, ciclopropilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo, -((SO)=NH)metilo.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que

R² representa 2,2-dimetilpropil(metil)amino, ciclopropil(metil)amino, metil(fenil)amino, 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, tetrahydro-2H-piranilo, tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidino-4-ilo, piperazino-1-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo o 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-ilo, en el que cada 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, piperidino-4-ilo, piperazino-1-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, cloro, OH, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *terc*-butilo, hidroximetilo, bencilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, -(CO)O-metilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo o -((SO)=NH)metilo.

45 En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que

R² representa tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidino-4-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, piridin-3-ilo o 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-ilo,

en el que cada piperidin-4-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo o piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, OH, amino, metilo, etilo, propan-2-ilo, hidroximetilo, 2-fluoroetilo, metoxi, ciclopropilo, etilsulfonilo, metilsulfanilo o $-(SO)=NH$ metilo.

- 5 En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ib), en las que R^2 representa heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, cloro, metilo, etilo, 2,2-dimetiletilo, ciclopropilo, trifluorometilo, metoxi, bencilo o metansulfonilo.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que

- 10 R^2 representa fenilo, pirazolilo, tiofenilo o piridinilo, en el que cada fenilo, pirazolilo, tiofenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, cloro, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *terc*-butilo, bencilo, fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo o $-(SO)=NH$ metilo.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que

- 15 R^2 representa fenilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, en el que cada fenilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, cloro, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *terc*-butilo, bencilo, fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo o $-(SO)=NH$ metilo.

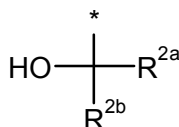
- 20 En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que

R^2 representa fenilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo o piridin-3-ilo, en el que cada fenilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo o piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *terc*-butilo, bencilo, fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo o $-(SO)=NH$ metilo.

- 25 En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ib), en las que R^2 representa heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con cloro, metilo, etilo, 2,2-dimetiletilo, ciclopropilo, trifluorometilo, bencilo, metansulfonilo.

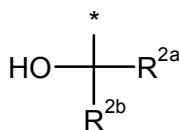
- 30 En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ib), en las que R^2 representa piridinilo, tiazolilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, donde cada piridinilo, tiazolilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con flúor, cloro, metilo, etilo, 2,2-dimetiletilo, ciclopropilo, trifluorometilo, metoxi, bencilo, metansulfonilo.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^2 representa un grupo



- 35 en el que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; en el que R^{2a} representa alquilo C_1-C_4 y R^{2b} representa alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 o un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en el que cada alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido, en forma independiente en cada caso, una o más veces, con flúor, o
- 40 R^{2a} y R^{2b} representan juntos un grupo cicloalquilo C_3-C_6 o un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^2 representa un grupo



- 45 en el que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; en el que R^{2a} representa metilo y R^{2b} representa alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 o un grupo heterocicloalquilo de

5 o 6 miembros o

R^{2a} y R^{2b} representan juntos un grupo cicloalquilo C_3-C_6 o un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa metilo y R^4 representa H.

- 5 En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa H y R^4 representa metilo.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa H y R^4 representa H.

- 10 En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa metilo y R^4 representa metilo.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^4 representa H o metilo.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^4 representa H.

- 15 En una forma de realización preferida la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^4 representa metilo.

En otra forma de realización preferida la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^4 representa metilo en la configuración absoluta R.

- 20 En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^7 representa hidrógeno y R^8 representa hidrógeno.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^7 representa hidrógeno y R^8 representa alquilo C_1-C_4 .

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^7 representa alquilo C_1-C_4 y R^8 representa alquilo C_1-C_4 .

- 25 En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^9 representa metilo, etilo, propilo o fenilo opcionalmente sustituido con R^{13} .

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^{10} representa metilo, etilo o propilo.

- 30 En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^{11} representa hidrógeno, metilo, etilo o $-(CO)OR^7$.

En otra forma de realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^{12} representa hidrógeno, metilo, etilo o propilo.

- 35 En otra forma de realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^2 representa un grupo $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, en el que R^{10} , R^{11} , R^{12} representan, en forma independiente en cada caso, alquilo C_1-C_4 , fenilo o bencilo.

En otra forma de realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^2 representa un grupo $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$ seleccionado entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilosililo, dimetilfenilsililo, isopropilodimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, *terc*-butildimetilsililo.

- 40 En otra forma de realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^{10} , R^{11} , R^{12} representan, en forma independiente en cada caso, alquilo C_1-C_4 , fenilo o bencilo.

En otra forma de realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^{10} , R^{11} , R^{12} representan, en forma independiente en cada caso, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, fenilo o bencilo.

- 45 En otra forma de realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^{10} , R^{11} , R^{12} representan, en forma independiente en cada caso, metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, o fenilo.

En otra forma de realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en las que R^{10} , R^{11} , R^{12} representan, en forma independiente en cada caso, metilo, etilo, o fenilo.

En una forma de realización adicional la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ib), de acuerdo con

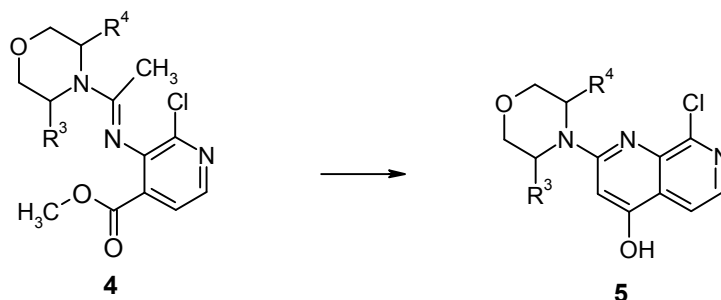
cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente, en la forma de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Debe entenderse que la presente invención se relaciona con cualquier subcombinación dentro de cualquier forma de realización o aspecto de la presente invención de compuestos de fórmula general (I) o (Ib), anteriormente.

- 5 Aún más particularmente, la presente invención cubre los compuestos del título de fórmula general (I) o (Ib), que se desvelan en la sección de Ejemplos de este documento, posteriormente.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre procedimientos para preparar compuestos de la presente invención, donde dichos procedimientos comprenden las etapas descritas a continuación en los esquemas 1 a 6 y/o en la Sección Experimental.

- 10 En particular, la presente invención cubre un procedimiento para preparar compuestos de fórmula general 5,

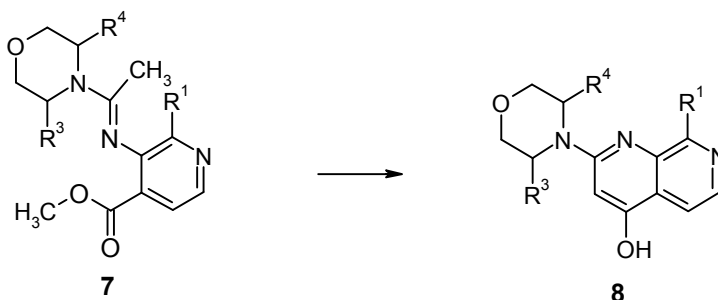


- 15 caracterizado porque los compuestos de fórmula general 4, en la que R^3 y R^4 tienen los mismos significados que los definidos para los compuestos de fórmula general (I) o (Ib), se hacen reaccionar en un disolvente orgánico a una temperatura entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente entre $-5\text{ }^\circ\text{C}$ y $30\text{ }^\circ\text{C}$, usando una base fuerte para obtener compuestos de fórmula general (5).

La preparación de los compuestos de fórmula general 5 puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico aprótico, preferentemente en tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

Las bases fuertes preferidas que pueden usarse para la preparación de los compuestos de fórmula general 5 son LiHMDS, KHMDS, NaHMDS o LDA.

- 20 En particular, la presente invención cubre un procedimiento para preparar compuestos de fórmula general 8,

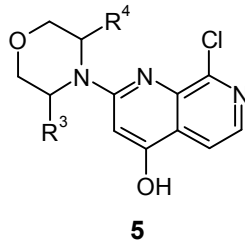


- 25 caracterizado porque los compuestos de fórmula general 7, en la que R^1 , R^3 y R^4 tienen los mismos significados que los definidos para los compuestos de fórmula general (I) o (Ib), se hacen reaccionar en un disolvente orgánico a una temperatura entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente entre $-5\text{ }^\circ\text{C}$ y $30\text{ }^\circ\text{C}$, usando una base fuerte para obtener compuestos de fórmula general (8).

La preparación de los compuestos de fórmula general 8 puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico aprótico, preferentemente en tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

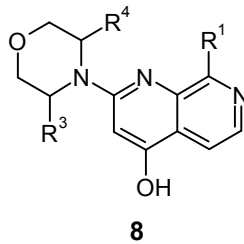
Las bases fuertes preferidas que pueden usarse para la preparación de los compuestos de fórmula general 8 son LiHMDS, KHMDS, NaHMDS o LDA.

- 30 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los procedimientos descritos en el presente documento. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula general 5,



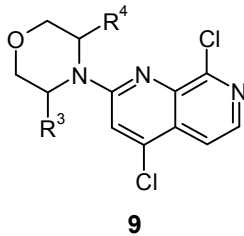
en la que R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) anteriormente.

- 5 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los procedimientos descritos en el presente documento. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula general 8,



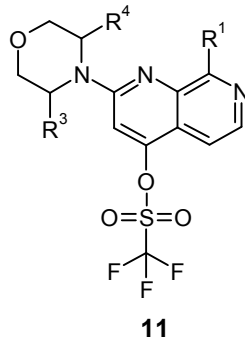
en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) anteriormente.

- 10 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los procedimientos descritos en el presente documento. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula general 9,



en la que R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) anteriormente.

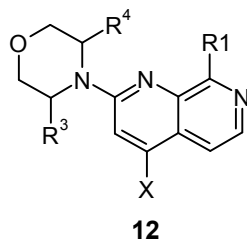
- 15 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los procedimientos descritos en el presente documento. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula general 11,



- 20 en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la

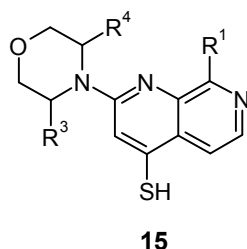
preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los procedimientos descritos en el presente documento. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula general 12,



5 en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib), anteriormente, y X es cloro, bromo o yodo.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los procedimientos descritos en el presente documento. En particular, la presente invención cubre compuestos de

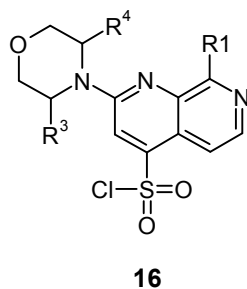
10 fórmula general 15,



en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los procedimientos descritos en el presente documento. En particular, la presente invención cubre compuestos de

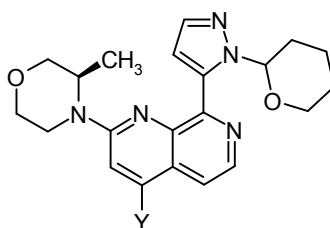
15 fórmula general 16,



en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (Ib), particularmente en los procedimientos descritos en el presente documento. En particular, la presente invención cubre compuestos de

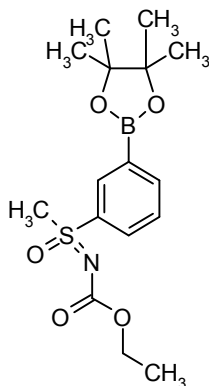
20 fórmula general 39,



39

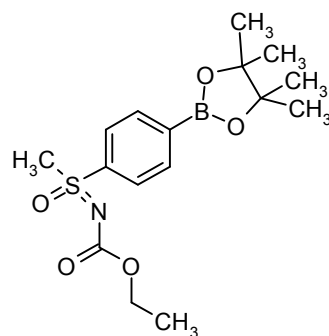
en la que Y representa OH, -O-SO₂-CF₃, Cl, Br, I, SH o -SO₂Cl, preferentemente OH, -O-SO₂-CF₃ o Cl.

- 5 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los procedimientos descritos en el presente documento. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula



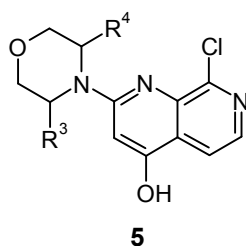
(también mencionado como 4,4,5,5-tetrametil-(3-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano).

- 10 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los procedimientos descritos en el presente documento. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula



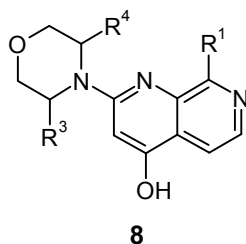
(también mencionado como 4,4,5,5-tetrametil-(4-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano).

- 15 De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general 5,



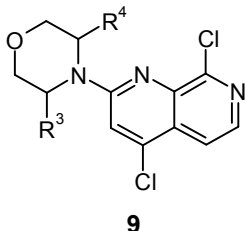
en la que R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) anteriormente, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o (Ib) como se define anteriormente.

5 De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general 8,



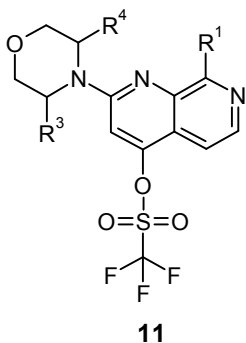
en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) anteriormente, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o (Ib) como se define anteriormente.

10 De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general 9,



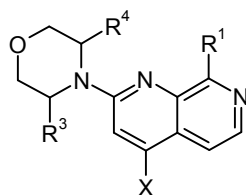
en la que R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) anteriormente, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o (Ib) como se define anteriormente.

15 De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general 11,



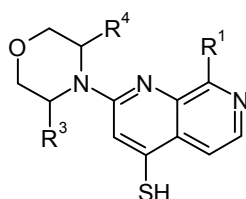
en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) anteriormente, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o (Ib) como se define anteriormente.

20 De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general 12,

**12**

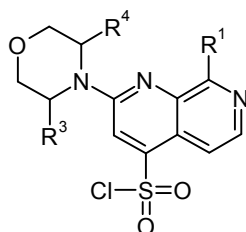
en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib), anteriormente, y X es cloro, bromo o yodo, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o (Ib) como se define anteriormente.

- 5 De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general 15,

**15**

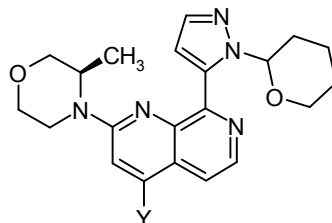
en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) anteriormente, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o (Ib) como se define anteriormente.

- 10 De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general 16,

**16**

en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) anteriormente, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o (Ib) como se define anteriormente.

- 15 De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general 39,

**39**

en la que Y representa OH, $-O-SO_2-CF_3$, Cl, Br, I, SH o $-SO_2Cl$, preferentemente OH, $-O-SO_2-CF_3$ o Cl para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o (Ib) como se define anteriormente.

- 20 Los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) de acuerdo con la invención presenta un valioso espectro de acción

que no se podría haber predicho. Por lo tanto, son adecuados para su uso como medicamentos en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

5 En particular, se ha encontrado sorprendentemente que dichos compuestos de la presente invención inhiben eficazmente la ATR quinasa y por ello se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades mediadas por la ATR quinasa, en particular de enfermedades hiperproliferativas.

10 La presente invención se relaciona con un procedimiento para usar los compuestos y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, en el tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades hiperproliferativas. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular y/o para producir apoptosis. Este procedimiento comprende administrar a un mamífero
15 que lo necesita, en particular un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención que sea eficaz para tratar dicha enfermedad. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero en un sentido no taxativo, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cáncer de mama, del tracto respiratorio, de cerebro, de los órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, oftalmológico, de hígado, de piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, en un sentido no taxativo, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, en un sentido no taxativo, carcinomas de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, así como adenomas bronquiales y blastomas pleuropulmonares.

20 Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, en un sentido no taxativo gliomas del tallo cerebral y del hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, endimoma, así como tumores neuroectodermales y pineales.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, en un sentido no taxativo, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, en un sentido no taxativo, cáncer de endometrio, de cuello de útero, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero.

25 Los tumores del tracto digestivo incluyen, en un sentido no taxativo, cáncer anal, de colon, colorrectales, esofágico, de vejiga, gástricos, pancreáticos, rectales, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero en un sentido no taxativo, cáncer de vejiga, de pene, de riñón, de la pelvis renal, de uréter, uretral y papilar renal humano.

Los cánceres oftalmológicos incluyen, en un sentido no taxativo, melanoma intraocular y retinoblastoma.

30 Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, en un sentido no taxativo, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, en un sentido no taxativo, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células cutáneas de Merkel y cáncer cutáneo distinto del melanoma.

35 Los distintos tipos de cáncer de cabeza y cuello incluyen, pero en un sentido no taxativo, de laringe, de hipofaringe, nasofaríngeo, orofaríngeo, de labio y de la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero en un sentido no taxativo, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

40 Los sarcomas incluyen, en un sentido no taxativo, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, en un sentido no taxativo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogénica crónica y leucemia de las células pilosas.

45 Estos trastornos han sido todos bien caracterizados en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La presente invención se relaciona con el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas con una señalización de ATM deficiente y/o una función p53 deficiente, en particular de carcinoma de pulmón, en particular de cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, linfomas, gliomas y cáncer de ovario.

50 En particular, la presente invención se relaciona con el tratamiento de carcinoma de pulmón, en particular cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, linfomas, en particular un linfoma difuso de células B grandes (DLBC) y linfoma de células del manto (MCL), cáncer de próstata, en particular cáncer de próstata resistente a la castración, gliomas y cáncer de ovario

La presente invención proporciona además el uso de los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) y/o de las composiciones farmacéuticas de la presente invención en la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial de las enfermedades mencionadas previamente, en particular de una enfermedad hiperproliferativa.

- 5 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) y/o de las composiciones farmacéuticas de la presente invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, en particular los trastornos mencionados previamente.

10 La presente invención se relaciona además con los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad, en particular de una enfermedad hiperproliferativa.

La presente divulgación proporciona además un procedimiento de tratamiento y/o de profilaxis de enfermedades, en especial de las enfermedades mencionadas previamente, en particular de una enfermedad hiperproliferativa, usando una cantidad eficaz de los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) y/o de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

- 15 La presente invención proporciona además los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) y/o de las composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial de las enfermedades mencionadas previamente, en particular de una enfermedad hiperproliferativa. La presente invención proporciona además los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) y/o de las composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas previamente, en particular de una enfermedad hiperproliferativa.

20 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula general (I) o (Ib), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, con uno o más excipientes, en particular excipientes farmacéuticamente adecuados, que son inertes y no tóxicos. Se pueden usar procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones farmacéuticas en formas de dosificación apropiadas.

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas, en particular con medicamentos, que comprenden por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, y con su uso para los fines mencionados previamente.

- 30 Los excipientes farmacéuticamente aceptables son no tóxicos, preferentemente son no tóxicos e inertes. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros,

- rellenos y excipientes (por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina, tal como, por ejemplo, Avicel®, lactosa, manitol, almidón, fosfato de calcio tal como, por ejemplo, Di-Cafos®),
- bases de ungüentos (por ejemplo, jalea de petróleo, parafinas, triglicéridos, ceras, cera de lana, alcoholes de cera de lana, lanolina, ungüentos hidrofílicos, polietilenglicoles),
- bases para supositorios (por ejemplo, polietilenglicoles, manteca de cacao, grasas duras)
- disolventes (por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, aceites grasos de triglicéridos de longitud de cadena mediana, polietilenglicoles líquidos, parafinas),
- agentes tensioactivos, emulsionantes, dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos tal como, por ejemplo, Lanette®, ésteres de ácidos grasos de sorbitán tal como, por ejemplo, Span®, polioxietilénesteres de ácidos grasos de sorbitán tal como, por ejemplo, Tween®, polioxietilenglicéridos de ácidos grasos tal como, por ejemplo, Cremophor®, polioxietilénesteres de ácidos grasos, polioxietiléneteres de alcoholes grasos, glicerol ésteres de ácidos grasos, poloxámeros tal como, por ejemplo, Pluronic®),
- soluciones amortiguadoras y también ácidos y bases (por ejemplo fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, solución de hidróxido de sodio, carbonato de amonio, trometamol, trietanolamina)
- agentes de isotonicidad (por ejemplo glucosa, cloruro de sodio),
- adsorbentes (por ejemplo silicios altamente dispersos)
- agentes para aumentar la viscosidad, formadores de geles, espesantes y/o aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos tal como, por ejemplo, Carbopol®, alginatos, gelatina),
- desintegrantes (por ejemplo, almidón modificado, carboximetilcelulosa de sodio, almidón glicolado de sodio tal como, por ejemplo, Explotab®, polivinilpirrolidona entrecruzada, croscarmelosa de sodio tal como, por ejemplo, AcDiSol®),
- reguladores de flujo, lubricantes, deslizantes y agentes desmoldeantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, silicios altamente dispersos tal como, por ejemplo, Aerosil®),
- materiales de recubrimiento (por ejemplo, azúcar, goma laca) y formadores de películas para membranas de películas o de difusión que se disuelven rápidamente o de una manera modificada (por ejemplo, polivinilpirrolidonas tal como, por ejemplo, Kollidon®, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa,

hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos tal como, por ejemplo, Eudragit®),

- materiales para cápsulas (por ejemplo, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa),
- 5 • polímeros sintéticos (por ejemplo, poliláctidos, poliglicólidos, poliacrilatos, polimetacrilatos tal como, por ejemplo, Eudragit®, polivinilpirrolidonas tal como, por ejemplo, Kollidon®, alcoholes polivinílicos, acetatos de polivinilo, óxidos de polietileno, polietilenglicoles y sus copolímeros y copolímeros de bloques),
- plastificadores (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),
- mejoradores de la penetración,
- 10 • estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tal como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo),
- conservantes (por ejemplo, parabenos, ácido sórbico, tiomersal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina, benzoato de sodio),
- 15 • colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio),
- saborizantes, endulzantes, enmascaradores de sabores y/u olores.

Otros excipientes y procedimientos se describen en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento a modo de referencia: Powell, M.F. y col., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999) Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. y col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171.

La presente invención se relaciona además con una combinación farmacéutica, en particular un medicamento, que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención y por lo menos uno o más principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas previamente.

25 La presente invención proporciona además una combinación farmacéutica que comprende:

uno o más principios activos seleccionados entre un compuesto de la fórmula general (I) o (Ib), y

uno o más principios activos seleccionados entre sustancias antihiperproliferativas, citostáticas o citotóxicas para el tratamiento de cáncer.

30 En la presente invención, el término "combinación" se usa de una manera conocida por los expertos en la materia, y se puede tratar de una combinación fija, una combinación no fija o un conjunto de partes.

En la presente invención, una "combinación fija" se usa de una manera conocida por los expertos en la materia, y se define como una combinación en la que, por ejemplo, un primer principio activo y un segundo principio activo están presentes juntos en una dosificación individual o una sola entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que están presentes un primer principio activo y un segundo principio activo combinados para una administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que un primer principio activo y un segundo principio activo están presentes en una unidad, pero no combinados en una mezcla.

40 En la presente invención, una combinación no fija o un "conjunto de partes" se usa de una manera conocida por los expertos en la materia, y se define como una combinación en la que un primer principio activo y un segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o un conjunto de partes es una combinación en la que un primer principio activo y un segundo principio activo están presentes de manera separada. Los componentes de la combinación no fija o el conjunto de partes se pueden administrar de manera separada, consecutiva, simultánea, concurrente o escalonada cronológicamente.

45 Los compuestos de esta invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más ingredientes farmacéuticamente activos adicionales, donde la combinación no posee efectos adversos inaceptables. La presente invención también se relaciona con dichas combinaciones farmacéuticas. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden combinar con agentes quimioterapéuticos y/o con agentes anticancerosos, por ejemplo agentes antihiperproliferativos u otros agentes para tratar otras indicaciones, y semejantes, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Otros agentes que se pueden indicar incluyen, pero en un sentido no taxativo, agentes antiangiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercaladores de ADN, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica o antihormonas.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con sustancias antihiperproliferativas, citostáticas o citotóxicas conocidas para el tratamiento de distintos tipos de cáncer.

55 Los ejemplos de adecuados principios activos combinados antihiperproliferativos, citostáticos o citotóxicos incluyen:

131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, ado-trastuzumab emtansina, afatinib, aflibercept, aldesleuquina,

alemtuzumab, ácido alendróico, alitretinoína, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, aminolevulinato de hexilo, amrubicina, amsacrina, anastrozol, ancestim, anetol-ditioleona, angiotensina II, antitrombina III, aprepitant, arcitumomab, arglabina, trióxido arsénico, asparaginasa, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecán, bendamustina, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, bosutinib, brentuximab-vedotina, busulfán, cabazitaxel, cabozantinib, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, capromab, carboplatino, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina, ceritinib, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cidofovir, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ácido clodróico, clofarabina, copanlisib, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina-alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuquina diftotox, denosumab, depreotida, deslorelina, dexrazoxano, cloruro de dibrospidio, dianhidrogalactitol, diclofenac, docetaxel, dolasetrón, doxilfluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, enzalutamida, epirubicina, epitioestanol, epoetina-alfa, epoetin-beta, epoetin-zeta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, fentanilo, filgrastim, fluoximesterona, floxuridina, fludorabina, fluorouracilo, flutamida, ácido folínico, formestano, fosaprepitant, fotemustina, fivostant, gadobutrol, gadoteridol, ácido gadotérico meglumina, gadoversetamida, ácido gadoxético, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, Glucarpidasa, glutoxim, GM-CSF, goserelina, granisetrón, factor estimulante de colonias de granulocitos, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, lansoprazol, ácido ibandróico, ibritumomab-tiuxetán, ibrutinib, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, indisetrón, ácido incadrónico, mebutato de ingenol, interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, iobitridol, iobenguano (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecán, itraconazol, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lasocolina, lenalidomida, lenograstim, lentinán, letrozol, leuprorelina, levamisol, levonorgestrel, levotiroxina de sodio, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metadona, metotrexato, metoxsalén, metilaminolevulinato, metilprednisolona, metiltestosterona, metirosina, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, nabilona, nabiximoles, nafarelina, naloxona + pentazocina, naltrexona, nartograstim, nedaplatino, nelarabina, ácido neridróico, nivolumabpentetretida, nilotinib, nilutamida, nimorazol, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, nivolumab, obinutuzumab, octreotide, ofatumumab, mepesuccinato de omacetaxina, omeprazol, ondansetrón, orelvekin, orgoteína, orilotimod, oxaliplatino, oxicodeona, oximetolona, ozogamicina, terapia génica con p53, paclitaxel, palifermina, semillas de paladio-103, palonosetrón, ácido pamidróico, panitumumab, pantoprazol, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetin-beta (metoxi PEG-epoetina-beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferón-alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, Perflubutano, perfosfamida, Pertuzumab, picibanilo, pilocarpina, pirarubicina, pixantrona, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polivinilpirrolidona + hialuronato de sodio, polisacárido-K, pomalidomida, ponatinib, porfímero de sodio, pralatrexato, prednimustina, prednisona, procarbazona, procodazol, propranolol, quinagolida, rabeprazol, racotumomab, cloruro de radio-223, radotinib, raloxifeno, raltitrexed, ramosetrón, ramucirumab, ranimustina, rasburicasa, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedróico, etidronato de renio-186, rituximab, romidepsina, romiplostim, romurtida, roniciclib, samario (153Sm) leixidronam, sargramostim, satumomab, secretina, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol de sodio, sorafenib, estanozolol, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tapentadol, tasonermina, teceleuquina, tecnecio (99mTc) noretumomab merpentán, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotida, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrafosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tirotropina-alfa, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansina, treosulfán, tretinoína, trifluridina + tipiracilo, trilostano, triptorelina, trametinib, trofosfamida, trombopoyetina, triptofano, ubenimex, valatinib, valrubicina, vandetanib, vaporeotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zinostatina estimalámero, ácido zoledróico, zorubicina.

50 En una forma de realización preferida, la combinación farmacéutica de la presente invención comprende un compuesto de la fórmula general (I) o (Ib), y uno o más principios activos seleccionados entre carboplatino y cisplatino.

En general, el uso de principios activos combinados antihiperproliferativos, citostáticos o citotóxicos en combinación con un compuesto o una composición farmacéutica de la presente invención servirá para:

- 55 (1) obtener una mayor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor, o aún permitir la eliminación del tumor, en comparación con la administración de cada agente por separado,
- (2) proporcionar para la administración menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos empleados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente, con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con agentes individuales y otras terapias combinadas,
- 60 (4) poder tratar un espectro más amplio de distintos tipos de cáncer en mamíferos, en especial en seres humanos,

- (5) obtener un índice de respuesta más elevado entre los pacientes tratados,
- (6) obtener un tiempo de supervivencia más prolongado entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos convencionales,
- (7) lograr un tiempo de progresión tumoral más prolongado, y/u
- 5 (8) obtener resultados de eficacia y tolerabilidad por lo menos tan buenos como los obtenidos con el uso de los agentes por separado, en comparación con las instancias conocidas donde otras combinaciones de agentes anticancerosos produzcan efectos de antagonismo.

Además, los compuestos de la fórmula general (I) también se pueden usar en combinación con una radioterapia y/o una intervención quirúrgica.

- 10 En una forma de realización adicional de la presente invención, se puede usar un compuesto de la presente invención para sensibilizar una célula a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de acuerdo con la presente invención antes de tratar la célula con radiación vuelve a la célula más susceptible a los daños del ADN y a la muerte celular de lo que sería en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de acuerdo con la invención. En un aspecto, la célula es tratada con por lo menos un compuesto de acuerdo con la
- 15 invención.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona un procedimiento para matar una célula, donde a dicha célula se le administra uno o más compuestos de la invención en combinación con una terapia convencional de radiación.

- 20 La presente invención también proporciona un procedimiento para volver una célula más susceptible a la muerte celular, donde la célula es tratada con uno o más compuestos de acuerdo con la invención antes de tratar la célula para causar o inducir la muerte celular. En un aspecto, después de tratar la célula con uno o más compuestos de acuerdo con la invención, la célula es tratada con por lo menos un compuesto, o mediante por lo menos un procedimiento, o una combinación de ambos, con el fin de causar daño en el ADN con el propósito de inhibir la función de la célula normal o de matar la célula.

- 25 En otra forma de realización de la presente invención, la célula se mata mediante tratamiento de dicha célula con por lo menos un agente perjudicial para el ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de acuerdo con la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula es tratada con por lo menos un agente perjudicial para el ADN para matar a la célula. Los agentes perjudiciales para el ADN de utilidad en la presente invención incluyen, pero en un sentido no taxativo, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino),
- 30 radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

- En otra realización, se mata una célula mediante tratamiento de la célula con por lo menos un procedimiento que causa o induce daño en el ADN. Dichos procedimientos incluyen, pero en un sentido no taxativo, activación de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es activada, inhibición de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es inhibida e inducción de un cambio bioquímico en una célula, donde dicho cambio da como resultado daños en el ADN. A modo de ejemplo no taxativo,
- 35 se puede inhibir una vía de reparación de ADN en una célula, impidiendo de esa manera la reparación del daño en el ADN y dando como resultado una acumulación anormal de daños en el ADN en una célula.

- En un aspecto de la invención, se administra un compuesto de acuerdo con la invención a una célula antes de aplicar radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de acuerdo con la invención a una célula de manera concomitante con una radiación u otra inducción de
- 40 daño del ADN en la célula. En aún otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de acuerdo con la invención a una célula de manera inmediata después que ha comenzado una radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula.

En otro aspecto, la célula se encuentra *in vitro*. En otra realización, la célula se encuentra *in vivo*.

- 45 Los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) pueden actuar de manera sistémica y/o local. Para tal fin, se pueden administrar de una manera adecuada, por ejemplo por una ruta oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica, o como un implante o un *stent*.

Los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) se pueden administrar en formas de administración adecuadas para estas rutas de administración.

- 50 Las formas de administración adecuadas para una administración por vía oral son aquellas que liberan los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) de una manera rápida y/o modificada, que funcionan de acuerdo con la técnica anterior y que contienen los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) en una forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o de disolución retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto de la fórmula general (I) o

(Ib)), comprimidos o películas/obleas que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellet, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

5 La administración parenteral se puede lograr evitando una etapa de absorción (por ejemplo, por una ruta intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbar) o con la inclusión de absorción (por ejemplo, por una ruta intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para una administración parenteral incluyen formulaciones para inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, polvos liofilizados o estériles.

10 Para las otras rutas de administración, los ejemplos adecuados son formas farmacéuticas para inhalación o medicamentos de inhalación (incluyendo inhaladores para polvos, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o aerosoles; comprimidos, películas/obleas o cápsulas para una administración lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftalmológicas (por ejemplo, baños oculares, insertos oculares, gotas óticas, polvos óticos, enjuagues para oídos, tampones para oídos), cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas multifase), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas transdérmicos terapéuticos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos para espolvorear, implantes, espirales intrauterinos, anillos vaginales o *stents*.

Los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) se pueden convertir en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de una forma conocida *per se*, mediante mezclado con excipientes farmacéuticamente adecuados.

20 Estos excipientes incluyen vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes tal como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o del olor.

25 Los excipientes farmacéuticamente aceptables son no tóxicos, preferentemente son no tóxicos e inertes. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros: rellenos y excipientes (por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina, tal como, por ejemplo, Avicel®, lactosa, manitol, almidón, fosfato de calcio tal como, por ejemplo, Di-Cafos®),

- 30 • bases de ungüentos (por ejemplo, jalea de petróleo, parafinas, triglicéridos, ceras, cera de lana, alcoholes de cera de lana, lanolina, ungüentos hidrofílicos, polietilenglicoles),
- bases para supositorios (por ejemplo, polietilenglicoles, manteca de cacao, grasas duras)
- disolventes (por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, aceites grasos de triglicéridos de longitud de cadena mediana, polietilenglicoles líquidos, parafinas),
- 35 • agentes tensioactivos, emulsionantes, dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos tal como, por ejemplo, Lanette®, ésteres de ácidos grasos de sorbitán tal como, por ejemplo, Span®, polioxietilénesteres de ácidos grasos de sorbitán tal como, por ejemplo, Tween®, polioxietilenglicéridos de ácidos grasos tal como, por ejemplo, Cremophor®, polioxietilénesteres de ácidos grasos, polioxietilénesteres de alcoholes grasos, glicerol ésteres de ácidos grasos, poloxámeros tal como, por ejemplo, Pluronic®),
- 40 • soluciones amortiguadoras y también ácidos y bases (por ejemplo fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, solución de hidróxido de sodio, carbonato de amonio, trometamol, trietanolamina)
- agentes de isotonicidad (por ejemplo glucosa, cloruro de sodio),
- adsorbentes (por ejemplo silicios altamente dispersos)
- 45 • agentes para aumentar la viscosidad, formadores de geles, espesantes y/o aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos tal como, por ejemplo, Carbopol®, alginatos, gelatina),
- desintegrantes (por ejemplo, almidón modificado, carboximetilcelulosa de sodio, almidón glicolado de sodio tal como, por ejemplo, Explotab®, polivinilpirrolidona entrecruzada, croscarmelosa de sodio tal como, por ejemplo, AcDiSol®),
- 50 • reguladores de flujo, lubricantes, deslizantes y agentes desmoldeantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, silicios altamente dispersos tal como, por ejemplo, Aerosil®),
- materiales de recubrimiento (por ejemplo, azúcar, goma laca) y formadores de películas para membranas de películas o de difusión que se disuelven rápidamente o de una manera modificada (por ejemplo, polivinilpirrolidonas tal como, por ejemplo, Kollidon®, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos tal como, por ejemplo, Eudragit®),
- 55 • materiales para cápsulas (por ejemplo, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa),
- polímeros sintéticos (por ejemplo, poliláctidos, poliglicólidos, poliacrilatos, polimetacrilatos tal como, por ejemplo, Eudragit®, polivinilpirrolidonas tal como, por ejemplo, Kollidon®, alcoholes polivinílicos, acetatos de polivinilo, óxidos de polietileno, polietilenglicoles y sus copolímeros y copolímeros de bloques),

60

- plastificadores (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),
- mejoradores de la penetración,
- estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tal como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo),
- conservantes (por ejemplo, parabenos, ácido sórbico, tiomersal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina, benzoato de sodio),
- colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio),
- saborizantes, endulzantes, enmascaradores de sabores y/u olores.

5 La presente invención proporciona además medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula general (I) o (Ib), típicamente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, inertes, no tóxicos, y su uso para los fines mencionados previamente.

15 La dosificación eficaz de los compuestos de esta invención para el tratamiento de cada indicación deseada se puede determinar fácilmente basado en las técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar los compuestos de utilidad en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para determinar el tratamiento de las condiciones identificadas previamente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de los principios activos o los medicamentos conocidos que se usan para tratar estas condiciones. La cantidad de principio activo a administrar en el tratamiento de una de estas condiciones puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones, tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y la extensión de la condición a tratar.

25 La cantidad total de principio activo que será administrada varía en general en el intervalo de entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un intervalo entre una dosificación de una a tres veces por día y una dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso del fármaco" durante el cual un paciente no recibe ninguna dosis del fármaco por un período de tiempo determinado, puede ser beneficioso para el balance global entre el efecto farmacológico y la capacidad de tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1.500 mg de principio activo, y puede ser administrada una o más veces por día o menos de una vez por día. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión, será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria rectal promedio será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria vaginal promedio será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria tópica promedio será preferentemente de entre 0,1 y 200 mg, donde las dosis se administran entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la que se requiere para mantener una dosis diaria entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de dosificación diaria promedio por inhalación comprenderá preferentemente entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal total.

40 Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y la severidad de la condición como lo podrá determinar el médico a cargo del paciente, con la actividad del compuesto específico empleado, la edad y la condición general del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y semejantes. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de la presente invención, o una sal, un éster o una composición del mismo farmacéuticamente aceptable, pueden ser evaluados por los expertos en la materia, usando pruebas de tratamiento convencionales.

50 A pesar de ello, puede ser necesario apartarse de las cantidades especificadas, dependiendo específicamente del peso corporal, la ruta de administración, el comportamiento individual para con el principio activo, el tipo de formulación y el momento o el intervalo de administración. Por ejemplo, en algunos casos pueden ser suficientes cantidades menores que las cantidades mínimas mencionadas previamente, en tanto en otros casos se excederá el límite superior mencionado. En el caso de administrar cantidades mayores, puede ser aconsejable dividir las en varias dosis individuales para su administración en el transcurso del día.

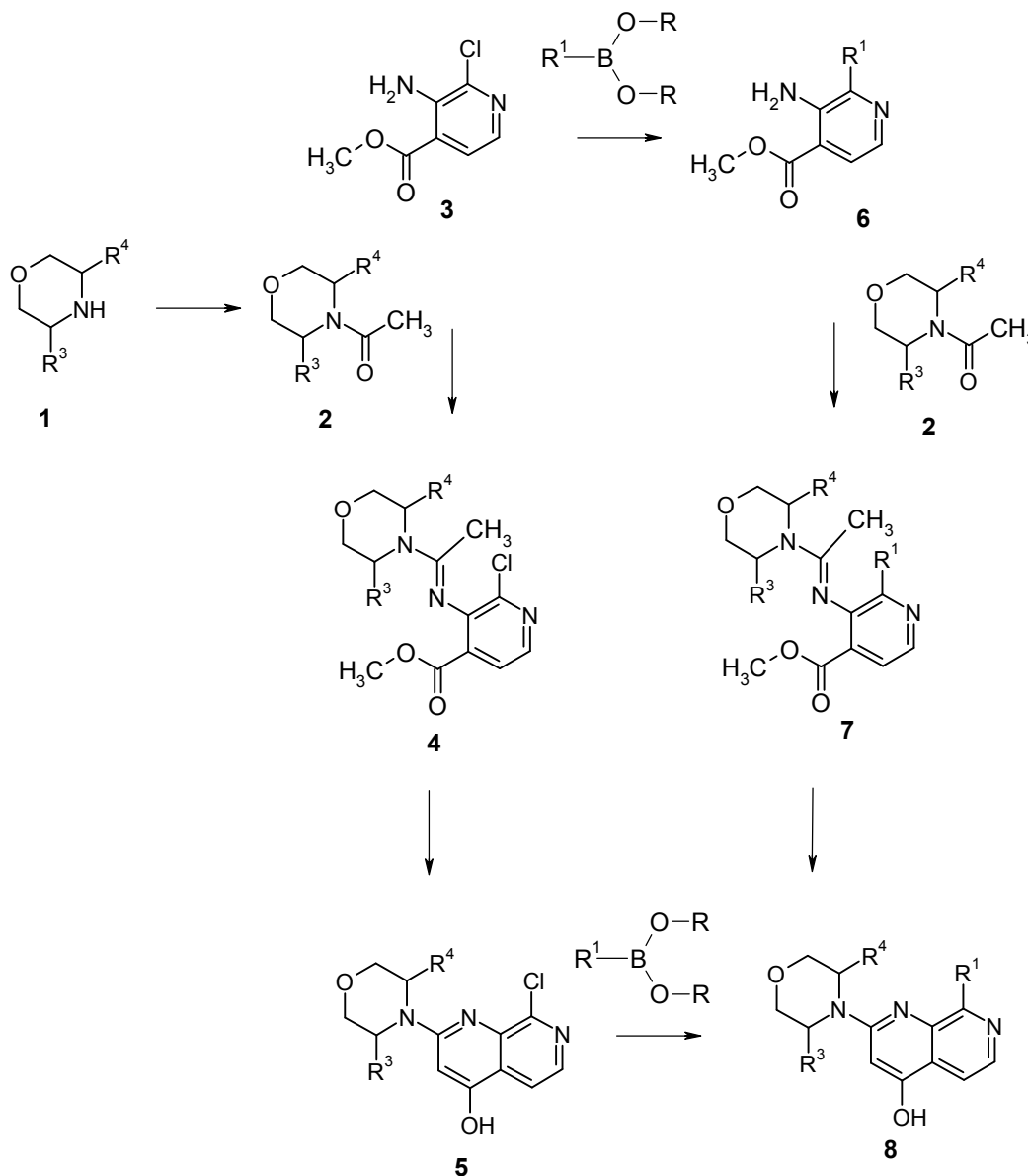
A menos que se indique de otra manera, los porcentajes en las siguientes pruebas y ejemplos son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Los datos de proporciones de disolventes, proporciones de dilución y

concentración de las soluciones líquido/líquido se basan en cada caso en el volumen.

Síntesis de compuestos (Resumen):

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se describe en la siguiente sección. En los esquemas y procedimientos que se describen a continuación se ilustran rutas de síntesis generales para preparar los compuestos de la fórmula general (I) de la invención, y no se deben interpretar como limitaciones. Para el experto en la materia resultará evidente que se puede modificar el orden de las transformaciones ejemplificadas en los esquemas de diversas maneras. Por ello es que el orden de las transformaciones ejemplificadas en los esquemas no pretende ser taxativo. Además, se puede lograr una interconversión de cualquiera de los sustituyentes antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, intercambio, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen las que introducen una funcionalidad que permita una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por el experto en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a edición, Wiley 2006). En los párrafos subsiguientes se describirán ejemplos específicos. Además, es posible conducir dos o más etapas sucesivas sin realizar ningún procedimiento de aislamiento y purificación entre dichas etapas, por ejemplo como una reacción en "un recipiente", bien conocida para un experto en la materia.

Las síntesis de los derivados 2-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridina de acuerdo con la presente invención preferentemente se llevan a cabo de acuerdo con la secuencia de síntesis general, que se muestra en los esquemas 1-6.



Esquema 1: Ruta para la preparación de los compuestos de la fórmula general **8**, en la que R¹, R³ y R⁴ tienen el significado indicado para la fórmula general (I), anteriormente y R tiene el mismo significado que el término alquilo. Además, los sustituyentes R¹ pueden llevar un grupo protector y la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R¹ se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender, por ejemplo, la introducción de grupos protectores o la escisión de grupos protectores. Los grupos protectores apropiados y su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos subsiguientes se describirán ejemplos específicos.

El material de partida, 3-amino-2-cloropiridin-4-carboxilato de metilo **3** (n.º CAS: 173435-41-1) se encuentra disponible comercialmente o se puede preparar de acuerdo con un procedimiento de la bibliografía (véase *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 38(1), 99-104; 2001).

Etapa 1 → 2 (Esquema 1)

Formación de amida

En la primera etapa (esquema 1), el derivado morfolina **1** (que se encuentra disponible comercialmente o se describe en la bibliografía) se puede convertir en la correspondiente acetamida **2** usando un agente acetilante. La morfolina de partida se podría usar como una sal (por ejemplo, una sal HCl) o como la amina libre.

Por ejemplo, la morfolina **1** se puede acetilar usando cloruro de acetilo en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, en la presencia de una base tal como K₂CO₃. La acetilación también se puede realizar usando anhídrido acético en piridina. Como alternativa, se puede usar ácido acético, una base y un reactivo activador capaz de generar un éster activo *in situ* en un disolvente orgánico para la transformación. Por una revisión, véase: C.A.G.N. Montalbetti y V. Falque *Tetrahedron* 2005, 61, 10827–10852 y las referencias citadas en la misma).

Etapa 3 → 4 (Esquema 1)

Formación de amidinas

Se hace reaccionar 3-amino-2-cloropiridin-4-carboxilato de metilo **3** con la amida morfolina de la fórmula **2** en una reacción de formación de amidina para dar los compuestos de la fórmula general **4**. Típicamente, la reacción se lleva a cabo con POCl₃ puro o en un disolvente orgánico en un intervalo de temperatura de entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente seleccionado. Preferentemente, se usa un disolvente halogenado, tal como cloroformo, DCE o DCM para la reacción.

Etapa 4 → 5 (Esquema 1)

Formación de naftiridinas

Las amidinas de la fórmula **4** se pueden convertir en las correspondientes 2-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridinas de la fórmula **5**. Típicamente, la reacción se conduce en un disolvente orgánico a una temperatura de entre -20 °C y el punto de ebullición del disolvente seleccionado usando una base fuerte. Preferentemente se usa LiHMDS, KHMDS, NaHMDS o LDA como base.

Etapa 5 → 8 (Esquema 1)

Reacción catalizada por paladio con ácidos borónicos

Las cloronaftiridinas de la fórmula **5** se pueden hacer reaccionar con un derivado de ácido borónico R¹-B(O)₂ para dar un compuesto de la fórmula **8**. El derivado de ácido borónico puede ser un ácido borónico (R = -H) o un éster del ácido borónico, por ejemplo su isopropiléster (R = -CH(CH₃)₂), preferentemente un éster derivado de pinacol, en donde el intermediario de ácido borónico forma un 2-aril-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-R = -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-). Los grupos NH del heterociclo R¹ de los derivados de ácido borónico pueden ser enmascarados con cualquier grupo protector adecuado (véase Green, Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* 1999, John Wiley & Sons y las referencias citadas en la misma). El correspondiente grupo protector se puede eliminar en cualquier etapa adecuado de la síntesis. Preferentemente se usa THP (tetrahidropiridilo), BOC (*tert*-butoxicarbonilo) o PMB (*para*-metoxibencilo) como grupos protectores durante la síntesis.

La reacción de acoplamiento se cataliza mediante catalizadores de paladio, por ejemplo por catalizadores de Pd(0) tipo *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) [Pd(PPh₃)₄], tris(dibencilidenacetona)di-paladio(0) [Pd₂(dba)₃] o por catalizadores de Pd(II) tipo diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂], acetato de paladio (II) y trifenilfosfina o por dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio.

La reacción preferentemente se conduce en una mezcla de un disolvente tipo 1,2-dimetoxietano, dioxano, DMF, DME, THF o isopropanol con agua y en la presencia de una base tipo carbonato de potasio, bicarbonato de sodio o fosfato de potasio.

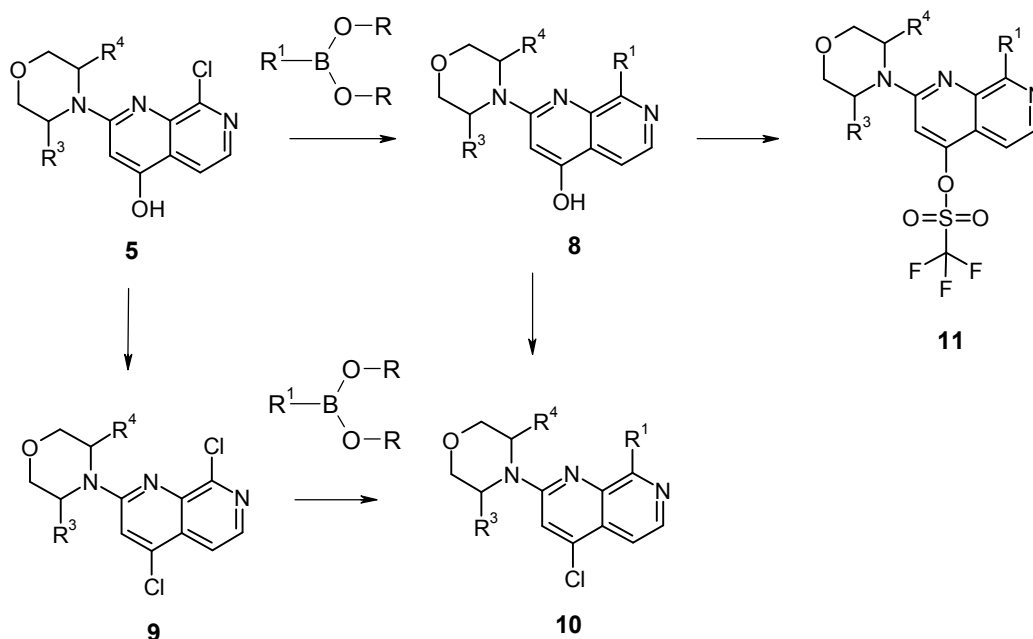
(revisión: D.G. Hall, *Boronic Acids*, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y

las referencias citadas en la misma).

La reacción se conduce a temperaturas que varían en un intervalo de entre temperatura ambiente (es decir, aproximadamente 20 °C) y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Además, la reacción se puede conducir a temperaturas superiores al punto de ebullición usando tubos de presión y un horno de microondas. La reacción se completa preferentemente después de entre 1 a 36 horas de tiempo de reacción.

5

Las etapas para la secuencia de síntesis que dará lugar a las naftiridinas de la fórmula 8 se pueden intercambiar también usando condiciones de reacción similares para cada etapa como se describió previamente. Por ejemplo: 3 → 6 → 7 → 8



10 **Esquema 2:** Ruta para la preparación de los compuestos de la fórmula general **10** y **11**, en las que R^1 , R^3 y R^4 tienen el significado indicado para la fórmula general (I), anteriormente y R tiene el mismo significado que el término alquilo. Además, los sustituyentes R^1 pueden llevar un grupo protector y la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1 se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender, por ejemplo, la introducción de grupos protectores o la escisión de grupos protectores. Los grupos protectores apropiados y su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos subsiguientes se describirán ejemplos específicos.

15

Etapa 8 → 10 (Esquema 2)

Transformación del sustituyente hidroxilo a cloro

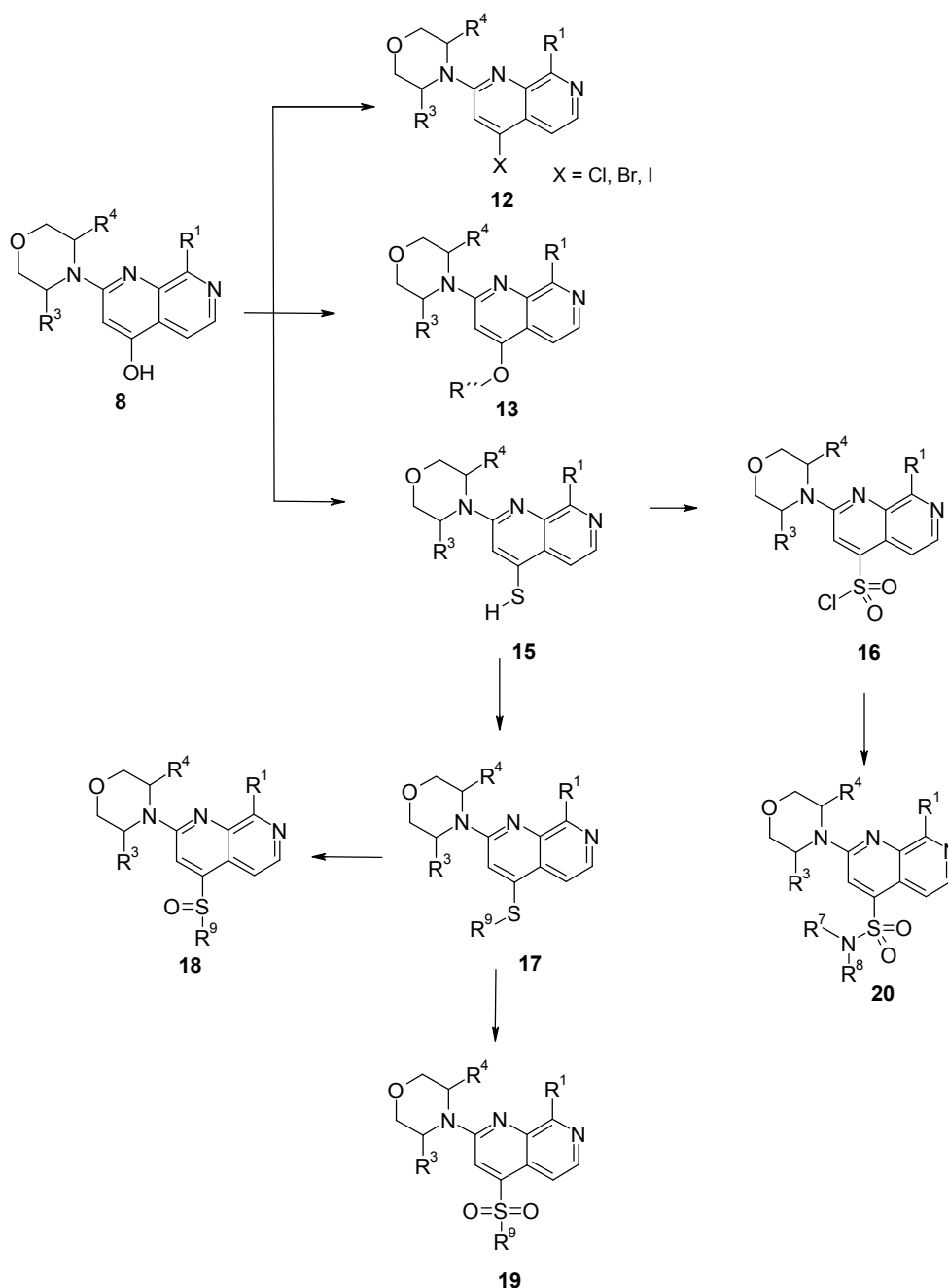
20 En la etapa siguiente, la hidroxinaftiridina de la fórmula **8** se convierte en la correspondiente cloro-naftiridina **10**. Típicamente, esta reacción tiene lugar usando POCl_3 sin ningún disolvente adicional. La reacción típicamente se conduce a temperaturas elevadas.

25 Las etapas para la secuencia de síntesis que dará lugar a las naftiridinas de la fórmula **10** también se pueden intercambiar usando condiciones de reacción similares para cada etapa como se describió previamente. Por ejemplo: **5** → **9** → **10**

Etapa 8 → 11 (Esquema 2)

Formación del triflato

30 La hidroxinaftiridina de la fórmula general **8** se puede convertir en el correspondiente triflato de la fórmula **11**. Típicamente, la hidroxinaftiridina **8** se hace reaccionar con un reactivo triflante tal como, por ejemplo, N-fenilbis(trifluorometansulfonimida) con o sin una base en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, diclorometano.



Esquema 3: Ruta para la preparación de los compuestos de la fórmula general **12**, **13**, **18**, **19** y **20**, en las que R^1 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 y R^9 tienen el significado indicado para la fórmula general (I), anteriormente y R'' tiene el mismo significado que un alquilo C_1 - C_6 o un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros. Además, los sustituyentes R^1 pueden llevar un grupo protector y la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1 se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender, por ejemplo, la introducción de grupos protectores o la escisión de grupos protectores. Los grupos protectores apropiados y su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición, Wiley 1999). En los párrafos subsiguientes se describirán ejemplos específicos.

Etapa 8 → 12 (Esquema 3)

Conversión de hidroxilo a halógeno (F, Br, Cl, I)

La transformación de la hidroxil-naftiridina **8** en un compuesto halógeno de la fórmula general **12** se puede llevar a cabo (cuando el halógeno = Cl), por ejemplo, usando reactivos de cloración, tal como triclorofosfato con o sin un disolvente orgánico. Típicamente las reacciones se conducen a temperaturas elevadas. Cuando el halógeno = Br, se pueden usar reactivos tales como tribromuro de fósforo u oxitribromuro de fósforo. Cuando el halógeno = F, véase

por ejemplo *J. of Org. Chem.*, 2013, 78, 4184-4189. Cuando el halógeno = I, véase, por ejemplo, *Journal of Organic Chemistry*, 2009, 74, 5111-5114 y las referencias citadas en la misma.

Etapa 8 → 13 (Esquema 3)

Conversión de hidroxí a éteres

5 Las hidroxí-naftiridinas de la fórmula **8** se pueden convertir en el correspondiente éter de la fórmula general **13**, en la que R'' es alquilo C₁-C₆ o un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros. La reacción se lleva a cabo usando haluros (preferentemente Cl, Br o I), tosilatos, mesilatos o triflatos. Esta reacción se conduce en un disolvente tal como, por ejemplo, acetonitrilo, DMF o una mezcla 1:1 de metanol y agua. La reacción se conduce en la presencia de una base tal como, por ejemplo, CsCO₃ o K₂CO₃. La reacción se conduce a temperaturas que varían en un intervalo de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Además, la reacción se puede conducir a temperaturas superiores al punto de ebullición a presión. La reacción se completa preferentemente después de entre 1 a 16 horas.

10 Como alternativa, el éter de la fórmula general **13** se puede sintetizar por medio de una reacción de Mitsunobu a partir de un alcohol en la presencia de una fosfina (tal como, por ejemplo, trifenilfosfina) y un azodicarboxilato (por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo) en un disolvente tal como, por ejemplo, THF.

Etapa 8 → 15 (Esquema 3)

Conversión de hidroxí a tiol

20 Para la conversión de las hidroxí-naftiridinas de la fórmula **8** en los tioles de la fórmula **15** se puede usar, por ejemplo, el reactivo de Lawesson o pentasulfuro de difósforo en un disolvente orgánico. Típicamente, estas reacciones se corren a temperaturas elevadas.

Etapa 15 → 20 (Esquema 3)

Conversión de tiol a sulfonamida

25 Los tioles de la fórmula general **15** se pueden convertir en las correspondiente sulfonamidas **20** por medio de los sulfonylcloruros intermediarios de la fórmula **16** de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía. Por ejemplo, véase la *European J. of Medicinal Chemistry* 2013, 60, 42-50 y las referencias citadas en la misma.

Etapa 15 → 17 (Esquema 3)

Conversión de tiol a tioéter

30 Los tioles de la fórmula **15** se pueden alquilar en los correspondientes tioéteres **17**. La reacción se lleva a cabo usando haluros de alquilo (preferentemente Cl, Br o I), tosilatos, mesilatos o triflatos. Esta reacción se conduce en un disolvente tal como, por ejemplo, acetonitrilo, DMF o una mezcla 1:1 de metanol y agua. La reacción se conduce en la presencia de una base tal como, por ejemplo, CsCO₃ o K₂CO₃. La reacción se conduce a temperaturas que varían en un intervalo de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Además, la reacción se puede conducir a temperaturas superiores al punto de ebullición a presión. La reacción se completa preferentemente después de entre 1 a 16 horas.

Etapa 17 → 18 (Esquema 3)

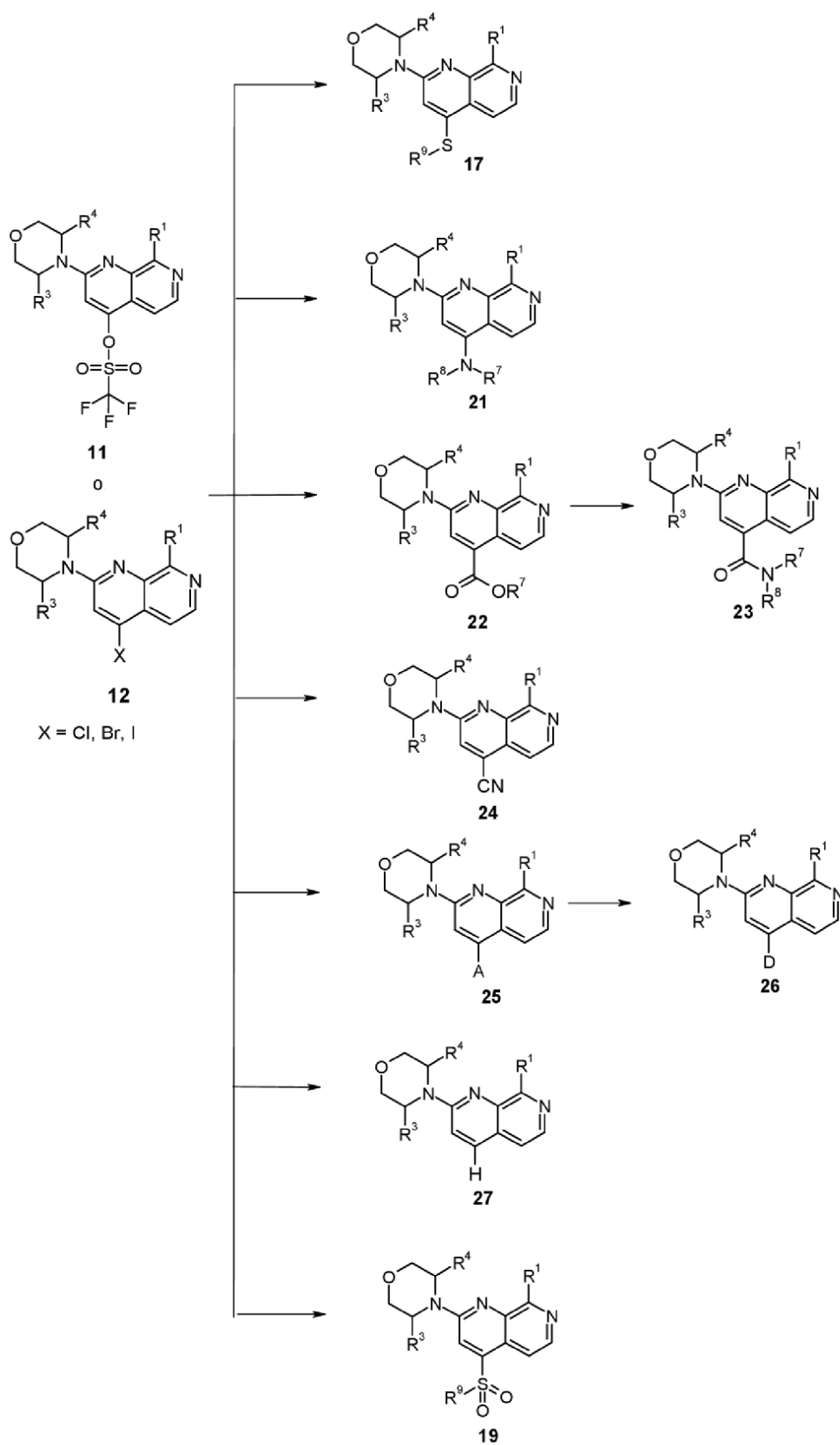
Conversión de tioéter a sulfóxido

Los tioéteres de la fórmula **17** se pueden oxidar en los correspondientes sulfóxidos **18**. Típicamente, se usa un reactivo oxidante en un disolvente orgánico (por ejemplo, ácido 3-cloro-bencencarboperoico en diclorometano).

Etapa 17 → 19 (Esquema 3)

Conversión de tioéter a sulfona

40 Los tioéteres de la fórmula general **17** se pueden oxidar en los correspondientes sulfóxidos **19**. Típicamente, se usa un reactivo oxidante en un disolvente orgánico (por ejemplo, ácido 3-cloro-bencencarboperoico en diclorometano).



Esquema 4: Ruta para la preparación de los compuestos de la fórmula general **17**, **19**, **21**, **23**, **24**, **26** y **27**, en las que R^1 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 y R^9 tienen el significado indicado para la fórmula general (I), anteriormente. El grupo A representa alqueno C_2-C_6 , cicloalqueno C_5-C_6 o heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros y el grupo D representa alquilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_5-C_6 o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros. Además, los sustituyentes

R¹ pueden llevar un grupo protector y la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R¹ se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender, por ejemplo, la introducción de grupos protectores o la escisión de grupos protectores. Los grupos protectores apropiados y su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición, Wiley 1999). En los párrafos subsiguientes se describirán ejemplos específicos.

Etapa 12 → 17 (Esquema 4)

Conversión a tioéter

Los compuestos de halógeno de la fórmula general **12** se pueden convertir en los correspondientes tioéteres de la fórmula general **17** por sustitución nucleofílica con tioles. Típicamente, se emplea una base tal como, por ejemplo, KOtBu, NaH, carbonato de cesio, carbonato de potasio en un disolvente orgánico tal como por ejemplo *tert*-butanol, DMSO o DMF. La reacción se conduce típicamente a una temperatura elevada. Véase, por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 3466-3479 y las referencias citadas en la misma.

Etapa 11 o 12 → 21 (Esquema 4)

Reacción de acoplamiento cruzado C-N o de sustitución nucleofílica

Los compuestos de halógeno de la fórmula general **12** o los triflatos de la fórmula general **11** se pueden convertir en las correspondientes aminas **21** mediante una reacción de acoplamiento cruzada de C-N. Típicamente, se usa un catalizador de metal, un ligando y una base en un disolvente orgánico. Por una revisión reciente véase, por ejemplo: *Chem. Soc. Rev.*, 2013, 42, 9283 o "*Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (volumen 2)", 2004 de Armin de Meijere (Editor), François Diederich (Editor) y las referencias de la bibliografía citadas en la misma.

Como alternativa, el compuesto de halógeno de la fórmula general **12** se puede convertir en las correspondientes aminas **21** por medio de una reacción de sustitución nucleofílica. Típicamente, se usan aminas nucleofílicas en combinación con una base (por ejemplo, trietilamina, base de Hünig, carbonato de potasio) en un disolvente orgánico (por ejemplo, iPrOH, DCM, DMSO, DMF). Véase, por ejemplo, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2011, 21, 5502-5505 y las referencias citadas en la misma.

Etapa 11 o 12 → 22 (Esquema 4)

Hidrocarbonilación

Los compuestos de halógeno de la fórmula general **12** o los triflatos de la fórmula general **11** se pueden convertir en los correspondiente ésteres **22** por medio de una reacción de carbonilación catalizada por metal. Típicamente, se usa monóxido de carbono y un catalizador de paladio con o sin un ligando (por ejemplo, acetato de paladio/1,3-bis-(difenilfosfina)propano; cloruro de bis-trifenilfosfina-paladio (II)/ trifenilfosfina), un alcohol como nucleófilo (por ejemplo, metanol, etanol) en un disolvente orgánico (por ejemplo, DMF, metanol, etanol). Véase, por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 1649-1667 o *Synthesis*, 2001, 7, 1098-1109 y las referencias citadas en las mismas.

Etapa 22 → 23 (Esquema 4)

Formación de amida

Los ésteres de la fórmula general **22** se pueden convertir en las correspondientes amidas de la fórmula general **23**. Típicamente, se hace reaccionar una amina en combinación con una base (como por ejemplo hidróxido de sodio o metanolato de magnesio) en un disolvente (como por ejemplo metanol, isopropanol, agua). Como alternativa, se puede hacer reaccionar el éster **22** con una amina y n-butillitio o trimetilaluminio en un disolvente orgánico (tal como, por ejemplo, THF, tolueno) para formar las amidas de la fórmula **23**. Véase, por ejemplo, *Chem. Commun.*, 2008, 1100-1102 y las referencias citadas en la misma.

Como alternativa, se puede hidrolizar el éster de la fórmula general **22** en el correspondiente ácido carboxílico (usando, por ejemplo, KOH, agua, metanol como condiciones para la hidrólisis del éster) y se hace reaccionar además con las correspondientes amidas **23** en condiciones de acoplamiento de amidas clásicas. Por una revisión de las condiciones de acoplamiento de amidas usando el ácido carboxílico libre y una amina en combinación con un agente de activación véase, por ejemplo, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38, 606-631 y las referencias citadas en la misma.

Etapa 11 o 12 → 24 (Esquema 4)

Formación de nitrilos

Los compuestos de halógeno de la fórmula general **12** o los triflatos de la fórmula general **11** se pueden convertir en los correspondientes nitrilos **24**. Típicamente, se usa un catalizador de paladio y un ligando (tal como, por ejemplo, 1,1'-bis-(difenilfosfina)ferroceno/tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), cianuro de zinc (II) en un disolvente (tal

como, por ejemplo, N,N-dimetilacetamida/agua). Véase, por ejemplo, *Tetrahedron Letters*, 2006, 47, 3303-3305 y las referencias citadas en la misma.

Etapa 11 o 12 → 25 (Esquema 4)

Reacción de acoplamiento cruzado de C-C

5 Los compuestos de halógeno de la fórmula general **12** o los triflatos de la fórmula general **11** se pueden hacer reaccionar con un derivado de ácido borónico A-B(O)₂ para dar un compuesto de la fórmula **25**. El grupo A representa alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo. El derivado de ácido borónico puede ser un ácido borónico (R = -H) o un éster del ácido borónico, por ejemplo su isopropiléster (R = -CH(CH₃)₂), preferentemente un éster derivado de pinacol, en donde el intermediario de ácido borónico forma un 2-aril-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-R = -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-). El grupo A de los derivados de ácido borónico se puede enmascarar con cualquier grupo protector adecuado (véase Green, Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* 1999, John Wiley & Sons). El correspondiente grupo protector se puede eliminar en cualquier etapa adecuada de la síntesis.

10 La reacción de acoplamiento es catalizada por catalizadores de paladio, por ejemplo por catalizadores de Pd(0) tipo *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) [Pd(PPh₃)₄], tris(dibencilidenacetona)di-paladio(0) [Pd₂(dba)₃] o por catalizadores de Pd(II) tipo diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂], acetato de paladio (II) y trifenilfosfina o por dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio.

15 La reacción preferentemente se conduce en una mezcla de un disolvente tipo 1,2-dimetoxietano, dioxano, DMF, DME, THF o isopropanol con agua y en la presencia de una base tipo carbonato de potasio, bicarbonato de sodio o fosfato de potasio.
20 (revisión: D.G. Hall, *Boronic Acids*, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias citadas en la misma).

25 La reacción se conduce a temperaturas que varían en un intervalo de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Aún más, la reacción se puede conducir a temperaturas superiores al punto de ebullición a presión. La reacción se completa preferentemente después de entre 1 a 36 horas.

Etapa 25 → 26 (Esquema 4)

Hidrogenación de enlace doble

30 Los derivados insaturados de la fórmula **25** (en la que el grupo A representa alquenilo C₂-C₆, cicloalquenilo C₅-C₆, heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros) se pueden hidrogenar en los correspondientes derivados saturados de la fórmula general **26** (en la que donde el grupo D representa alquilo C₂-C₆, cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros). Típicamente, se usa hidrógeno (a presión atmosférica o elevada) en combinación con un catalizador heterogéneo u homogéneo tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono en un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, metanol o ácido acético.

Etapa 12 → 27 (Esquema 4)

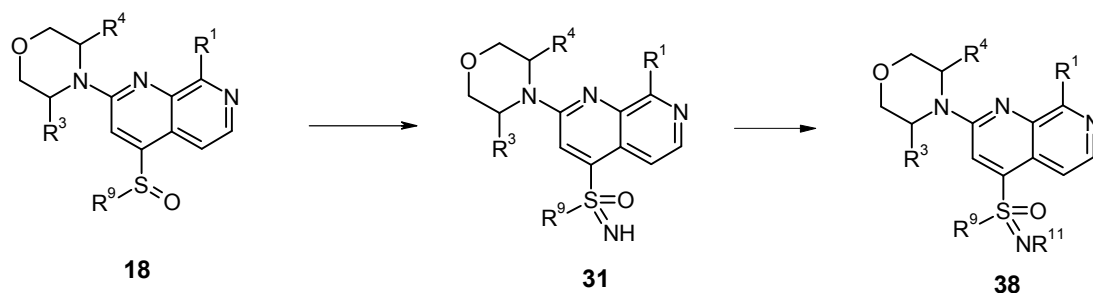
Reacción de deshalogenación

35 Los haluros de la fórmula general **12** se pueden deshalogenar, por ejemplo, mediante una reacción de hidrogenación para obtener las naftiridinas de la fórmula general **27**. Típicamente, se usa hidrógeno (a presión atmosférica o elevada), una base como, por ejemplo, trietilamina y un catalizador de metal heterogéneo tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono activado en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, etanol, acetato de etilo, ácido acético.

Etapa 11 o 12 → 19 (Esquema 4)

Reacción de sulfonilación

45 Se puede convertir un haluro de la fórmula general **12** o un triflato de la fórmula general **11** en la correspondiente sulfona de la fórmula general **19** mediante por reacción con una sal de sodio del ácido alquilsulfínico o una sal de sodio del ácido arilsulfínico con una base tal como, por ejemplo, 4-(N,N-dimetilamino)piridina o piridina en un disolvente orgánico como por ejemplo N,N-dimetilformamida. La reacción se conduce típicamente a una temperatura elevada. La reacción también puede estar mediada por cobre (véase, por ejemplo, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2004, volumen 39, 735 – 744).



Esquema 5: Ruta para la preparación de los compuestos de la fórmula general **38**, en la que R^1 , R^3 , R^4 , R^9 y R^{11} tienen el significado indicado para la fórmula general (I), anteriormente. Además, los sustituyentes R^1 pueden llevar un grupo protector y la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1 se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender, por ejemplo, la introducción de grupos protectores o la escisión de grupos protectores. Los grupos protectores apropiados y su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos subsiguientes se describirán ejemplos específicos.

10 Etapa 18 → 31 (Esquema 5)

Formación de sulfoximina

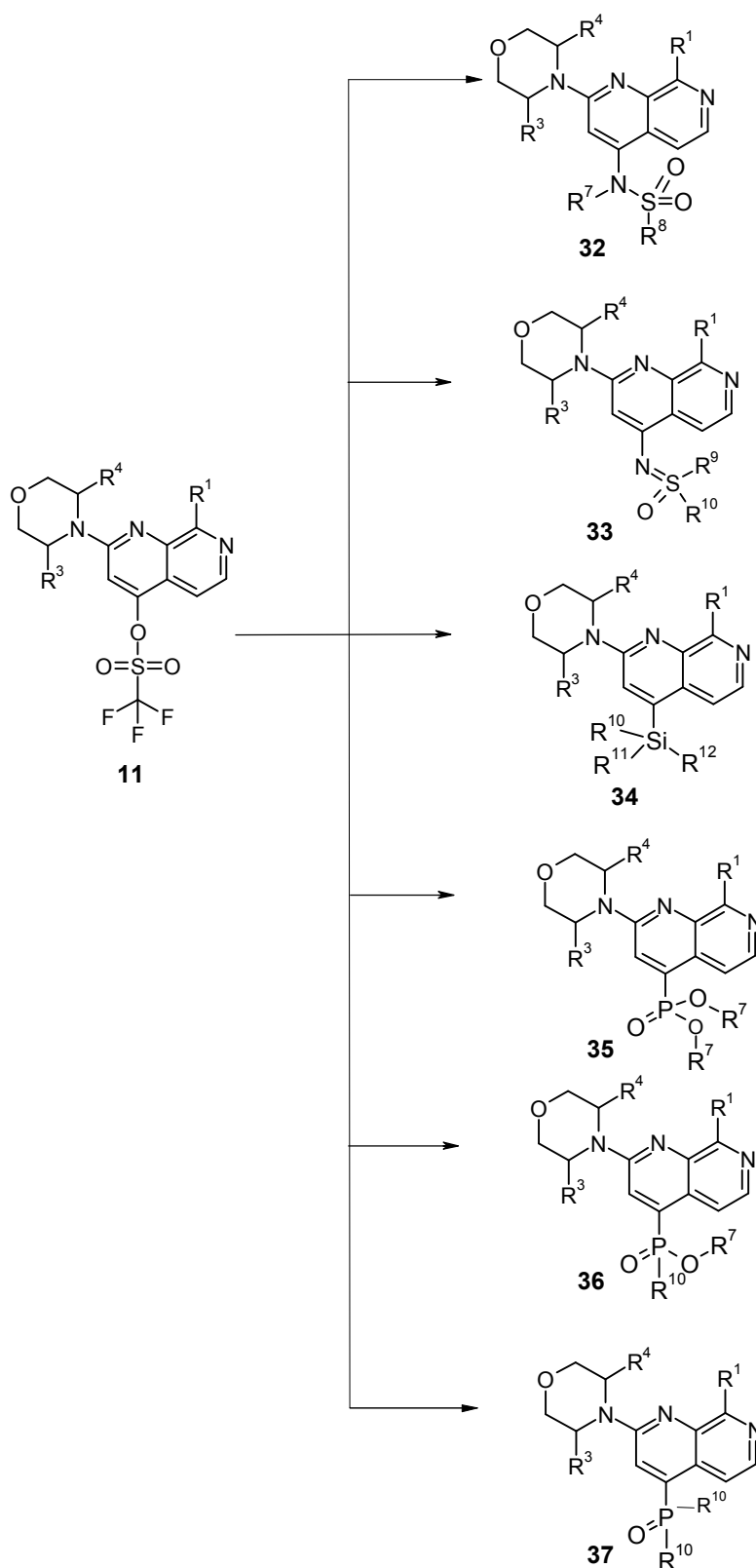
El sulfóxido **18** es convertido en la correspondiente sulfoximina **31** en un procedimiento de dos etapas. Típicamente, el sulfóxido **18** es convertido en un intermediario sulfoximina protegido usando un procedimiento descrito (*Org. Lett.*, 2004, 6, 1305-1307 y las referencias citadas en la misma). La desprotección en la sulfoximina **31** se efectúa usando una base tal como, por ejemplo, K_2CO_3 en metanol. Las opciones adicionales para convertir el sulfóxido **18** en una sulfoximina no protegida **31** comprenden el uso de ácido hidrazoico preparado *in situ* (por ejemplo, *Chem Med Chem*, 2013, 8, 1021) o el uso de O-(mesitilensulfonyl)hidroxilamina (MSH) (por ejemplo *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 1239).

20 Etapa 31 → 38 (Esquema 5)

Funcionalización del nitrógeno de la sulfoximina

La funcionalización del nitrógeno de las sulfoximinas de la fórmula general **31** se puede realizar usando procedimientos descritos previamente: se pueden hacer reaccionar las N-sulfoximinas no protegidas de la fórmula **31** para dar derivados N-funcionalizados de la fórmula **38**. Hay numerosos procedimientos para la preparación de sulfoximinas N-funcionalizadas mediante funcionalización del nitrógeno del grupo sulfoximina:

- 25 – Alquilación: véase, por ejemplo: a) U. Lücking y col., US 2007/0232632; b) C.R. Johnson, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1922; c) C. Bolm y col., *Synthesis* 2009, 10, 1601.
- Reacción con isocianatos: Véase, por ejemplo: a) V.J. Bauer y col., *J. Org. Chem.* 1966, 31, 3440; b) C. R. Johnson y col., *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 6594; c) S. Allenmark y col., *Acta Chem. Scand.* Ser. B 1983, 325; d) U. Lücking y col., US2007/0191393.
- 30 – Reacción con cloroformatos: Véase, por ejemplo: a) P.B. Kirby y col., DE2129678; b) D.J. Cram y col., *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 2183; c) P. Stoss y col., *Chem. Ber.* 1978, 111, 1453; d) U. Lücking y col., WO2005/37800.
- Reacción con bromociano: Véase, por ejemplo: a) D.T. Sauer y col., *Inorganic Chemistry* 1972, 11, 238; b) C. Bolm y col., *Org. Lett.* 2007, 9, 2951; c) U. Lücking y col., WO 2011/29537.



Esquema 6: Ruta para la preparación de los compuestos de la fórmula general **32**, **33**, **34**, **35**, **36** y **37**, en las que R^1 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} tienen el significado indicado para la fórmula general (I), anteriormente. Además, los sustituyentes R^1 pueden llevar un grupo protector y la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1 se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender, por ejemplo, la introducción de grupos protectores o la escisión de grupos protectores. Los grupos protectores apropiados y su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley

1999). En los párrafos subsiguientes se describirán ejemplos específicos.

Etapa 11 → 32 (Esquema 6)

5 Se puede convertir un triflato de la fórmula general **11** en la correspondiente sulfonamida **32** con catálisis de paladio de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía. Por ejemplo véase *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 16720-16734 y las referencias citadas en la misma.

Etapa 11 → 33 (Esquema 6)

Se puede convertir un triflato de la fórmula general **11** en las correspondientes sulfoximinas **33** con catálisis de paladio de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía. Por ejemplo, véase US2001/144345.

Etapa 11 → 34 (Esquema 6)

10 Se puede convertir un triflato de la fórmula general **11** en el correspondiente compuesto sililado **34** con catálisis de paladio de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía. Por ejemplo, véase *Org. Lett.* 2007, 9, 3785-3788 y las referencias citadas en la misma.

Etapa 11 → 35 (Esquema 6)

15 Se puede convertir un triflato de la fórmula general **11** en el correspondiente fosfonato **35** con catálisis de paladio de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía. Por ejemplo, véase US2008/9465

Etapa 11 → 36 (Esquema 6)

Se puede convertir un triflato de la fórmula general **11** en el correspondiente fosfinato **36** con catálisis de paladio de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía. Por ejemplo véase *Adv. Synth. Cat.*, 2013, 355, 1361-1373 y las referencias citadas en la misma.

20 **Etapa 11 → 37 (Esquema 6)**

Se puede convertir un triflato de la fórmula general **11** en el correspondiente óxido de fosfina **37** con catálisis de paladio de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía. Por ejemplo, véase US2007/4648

SECCIÓN EXPERIMENTAL

En la siguiente tabla se indican las abreviaturas usadas en este párrafo y en la sección de ejemplos.

Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
BuLi	Butillitio
conc.	concentrado
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EA	Acetato de etilo
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HPLC, LC	cromatografía líquida de alta presión
h	hora
LiHMDS	bi(trimetilsilil)amida de litio
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio
KOtBU	<i>tert</i> -butóxido de potasio
min	minuto
CLEM, CL-EM, CL/EM	Cromatografía líquida-espectrometría de masa
LDA	Diisopropilamida de litio
EM	espectroscopía de masa
RMN	resonancia magnética nuclear
NMO	<i>N</i> -metilmorfolina- <i>N</i> -óxido
NaHMDS	bi(trimetilsilil)amida de sodio
PE	Éter de petróleo
Pd(dppf)Cl ₂	Dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino-ferroceno)] paladio (II)
Rac	Racemato
F _r	Factor de retardo
T _r	Tiempo de retención
sat.	saturado

ta, TA Temperatura ambiente
 TFA Ácido trifluoroacético
 THF Tetrahidrofurano
 TLC cromatografía en capa delgada
 Los nombres químicos se generó usando ACD/Name Batch versión 12.01 o Autonom 2000.

Todos los reactivos, cuya síntesis no se describe en la parte experimental, se encuentran disponibles comercialmente o se sintetizan como se describe en las referencias de la bibliografía.

Procedimientos analíticos

5

Procedimiento de CL/EM 1

columna: Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3 cm x 2,1 mm
 temp. de la columna: 30 °C
 volumen de inyección: 1 µl
 detección: MM-ES + APCI + DAD (254 nm)
 potencial de fragmento: 50 V
 intervalo de masa: 80-800 m/z
 fase móvil A: agua/ácido fórmico 0,1 %
 fase móvil B: Metanol/ácido fórmico 0,1 %
 demora temporal del sistema: 0,2 min
 gradiente:

tiempo en min	% de A	% de B	caudal en ml/min
1,0	95	5	0,8
4,0	0	100	0,8
5,0	0	100	0,8
6,0	95	5	0,8
6,5	95	5	0,8

Procedimiento de CL/EM 2

10 Tipo de instrumento de EM: Micromass Quatro Micro; instrumento de HPLC tipo: Agilent 1100 Serie; UV DAD; columna: Chromolith Flash RP-18E 25-2 mm; fase móvil A: 0,0375 % de TFA en agua, fase móvil B: 0,01875 % de TFA en acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 1,0 min 95 % de A → 3,0 min 95 % de A → 3,5 min 5 % de A → 3,51 min 5 % de A → 4,0 min 95 % de A; caudal: 0,8 ml/min; temp. de la columna: 50 °C; detección por UV: 220 nm y 254 nm.

15

Procedimiento de CL/EM 3

Sistema: EM (LBA639)
 Controlador de disolventes binario
 Controlador de muestras
 Organizador
 Controlador de columnas
 PDA
 ELSD
 Volumen de inyección: 1 µl
 Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm
 Eluyente A1: H2O + 0,1 % en volumen de HCOOH (99 %)
 A2: H2O + 0,2 % en volumen NH3 (32 %)
 B1: acetonitrilo
 Caudal: 0,8 ml/min
 Temperatura: 60 °C
 Gradiente de elución: A1 + B1: 0-1,6 min 1-99 % de B1; 1,6-2,0 min 99 % de B1

Procedimiento de CL/EM 4

Instrumento de EM: Waters ZQ; Instrumento HPLC: Waters UPLC Acquity; Columna: Acquity BEH C18 (Waters), 50

mm x 2,1 mm, 1,7 µm; eluyente A: agua + 0,1 % en volumen de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo (Lichrosolv Merck); gradiente: 0,0 min 99 % de A: 1,6 min 1 % de A: 1,8 min 1 % de A: 1,81 min 99 % de A: 2,0 min 99 % de A; temperatura: 60 °C; flujo: 0,8 ml/min; Detección UV PDA 210-400 nm más longitud de onda fija de 254 nm; EM IEN (+), región de barrido 170-800 m/z

5 HPLC preparativa

Autopurificador: condiciones ácidas

<i>Sistema:</i>	Sistema de autopurificación Waters: bomba 2545, inyector de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
<i>Columna:</i>	XBrigde C18, 5 µm, 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + 0,1 % en volumen de HCOOH (99 %)
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0,00-0,50 min, 5 % de B, 25 ml/min 0,51-5,50 min, 10-100 % de B, 70 ml/min 5,51-6,50 min, 100 % de B, 70 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o DMF
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	DAD, intervalo de barrido 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

Autopurificador: Condiciones básicas

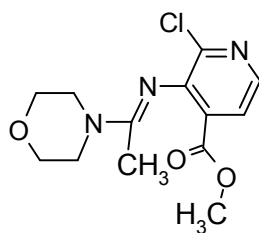
<i>Sistema:</i>	Sistema de autopurificación Waters: bomba 2545, inyector de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
<i>Columna:</i>	XBrigde C18, 5 µm, 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + 0,2 % en volumen de NH ₃ (32 %)
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0,00-0,50 min, 5 % de B, 25 ml/min 0,51-5,50 min, 10-100 % de B, 70 ml/min 5,51-6,50 min, 100 % de B, 70 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o DMF
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	DAD, intervalo de barrido 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

Preparación de Intermediarios

10 Intermediario-1

Etapa a:

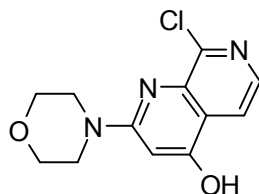
2-cloro-3-[1-morfolin-4-ilet-(E)-ilidenamino]isonicotinato de metilo



En argón y a una temperatura de 0 °C, se añadieron 2,44 ml (25,40 mmol) de oxiclورو de fósforo a una solución de 2,17 ml (18,8 mmol) de *N*-acetilmorfolina en 12 ml de dicloroetano absoluto. La solución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadieron 1,75 g (9,39 mmol) de 3-amino-2-cloroisonicotinato de metilo. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. El dicloroetano se destiló. Sin tratamiento posterior, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice Puriflash 60 (80 g, 30 µm); acetato de etilo/metanol 1:1, (300 ml)]. De esta manera, se obtuvo 2-cloro-3-[1-morfolin-4-ilet-(*E*)-ilidenamino]isonicotinato de metilo con un rendimiento de 2,5 g (89 % del rendimiento teórico) como un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,79-1,84 (2H), 2,14 (3H), 3,66-67 (4H), 3,88-3,91 (4H), 3,93 (3H), 7,77 (1H), 8,56 (2H).

10 Etapa b:

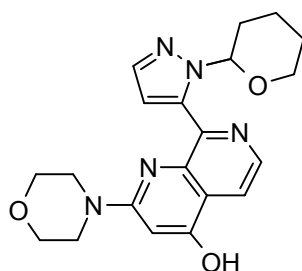
8-cloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol



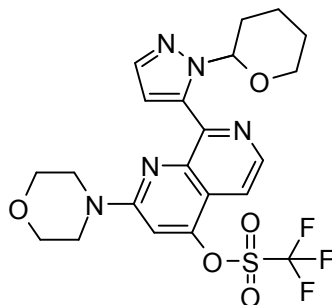
En argón y a 0 °C, se añadieron 20,1 ml (20,1 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de litio por goteo a una solución de 2,0 g (6,7 mmol) de 2-cloro-3-[1-morfolin-4-ilet-(*E*)-ilidenamino]isonicotinato de metilo en 20 ml de *N,N*-dimetilformamida seca. La mezcla después se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Para el tratamiento posterior, se añadieron 2 ml de agua y la mezcla se concentró. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice Puriflash 60 (80 g, 30 µm), acetato de etilo/metanol 1:1 (500 ml)]. Se aisló 1,16 g (65 % del rendimiento teórico) de 8-cloro-2-morfolin-4-il-[1,7]naftiridin-4-ol como un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,63-3,65 (4H), 3,72-3,74 (4H), 6,62 (1H), 7,73 (1H), 7,98 (1H), 11,62 (1H).

20 Intermediario-2

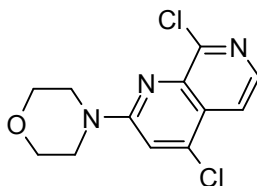
2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol



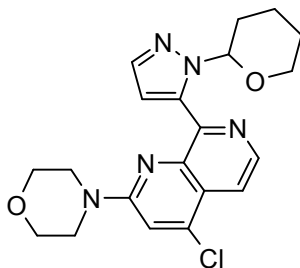
En argón, se añadieron 244 mg (0,30 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) y 650 mg (2,00 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 556 mg (2,00 mmol) de 1-(tetrahidropiran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol y 266 mg (1,00 mmol) de 8-cloro-2-morfolin-4-il-[1,7]naftiridin-4-ol en 4,0 ml de 1,4-dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La solución de reacción de color pardo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (30 g); acetato de etilo (200 ml)]. De esta manera, se aislaron 206 mg (54 % del rendimiento teórico) de 2-morfolin-4-il-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol como un aceite de color amarillo. CLEM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 382,3, T_r = 3,0 min.

Intermediario-3**trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo**

5 En argón, se añadieron 25 μ l (0,15 mmol) de diisopropiletilamina a una solución de 28 mg (0,07 mmol) de 2-morfolin-4-il-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol y 39 mg (0,11 mmol) de *N*-fenilbis(trifluorometansulfonimida) en 3,0 ml de diclorometano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución de reacción de color pardo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (12 g, 30 μ m); acetato de etilo (100 ml)]. Se aislaron 34 mg (88 % del rendimiento teórico) de trifluorometansulfonato de 2-morfolin-4-il-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo como un aceite de color amarillo. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,48-1,52 (1H), 1,63-1,71 (2H), 2,04-2,10 (2H), 2,48-2,54 (1H), 3,62-3,75 (4H), 3,80-3,83 (4H), 3,92 (1H), 6,04-6,06 (1H), 6,96 (1H), 7,10 (1H), 7,26 (1H), 7,61 (1H), 7,69 (1H), 8,53 (1H).

Intermediario-4**4,8-dicloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridina**

15 Se suspendieron 3 g (11,3 mmol) de 8-cloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol en 10 ml (107 mmol) de oxiclورو de fósforo, y la mezcla se agitó a 95 °C durante 3 h. Se formó una solución de color pardo transparente. Para el tratamiento posterior, la mezcla se ajustó cuidadosamente, con enfriamiento con hielo, hasta pH 8 usando una solución de hidróxido de sodio 5 N. Esta fase acuosa se extrajo tres veces con 50 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El sólido de color pardo resultante se trituró con 10 ml de metanol, se retiró por filtración y después se secó. Esto dio 2,48 g (77 % del rendimiento teórico) de 4,8-dicloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color pardo claro. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 284,2, T_r = 3,53 min.

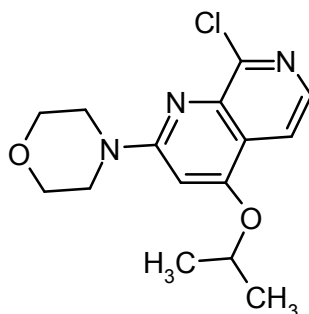
Intermediario-5**4-cloro-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina**

25 En argón, se añadieron 813 mg (0,7 mmol) de *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio(0) y 2,92 g (21,1 mmol) de carbonato de potasio a una suspensión de 2 g (7,04 mmol) de 4,8-dicloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridina y 2,94 g (10,56 mmol) de 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en 30 ml de dimetoxietano y 3 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Para el tratamiento posterior, se añadieron 20 ml de solución de bicarbonato de sodio a la mezcla. El sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con 5 ml de agua.

Esto dio 2 g (71 % del rendimiento teórico) de 4-cloro-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z : $[M+H]^+ = 400,3$, $T_r = 3,62$ min.

Intermediario-6

8-cloro-4-isopropoxi-2-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridina



5

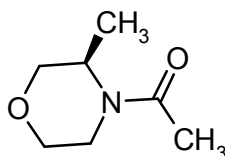
Una suspensión de 8-cloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol (2,66 g, 10 mmol), 2-yodopropano (2 ml, 20 mmol) y carbonato de potasio (1,66 g, 12 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se agitó durante 8 horas a 85 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (30 ml) y diclorometano (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de metanol (10 ml) y se secó. Se obtuvieron 2 g del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,38 (6H), 3,67 - 3,82 (8H), 4,99 - 5,12 (1H), 6,83 (1H), 7,68 (1H), 7,99 (1H).

10

Intermediario-7

Etapa a:

1-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)etanona



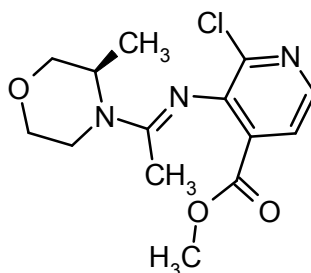
20

25

Se suspendieron 12,8 g (127 mmol) de (*R*)-3-metilmorfolina y 52,7 g (381 mmol) de carbonato de potasio en 300 ml de diclorometano, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se añadieron 19,9 g (254 mmol) de cloruro de acetilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La conversión se monitoreó mediante RMN. Para el tratamiento posterior, el sólido precipitado se retiró por filtración con succión y se lavó con 200 ml de diclorometano. El licor madre se concentró a sequedad. Se aislaron 17,19 g (95 % del rendimiento teórico) de 1-[(*R*)-3-metilmorfolin-4-il]etanona como un aceite de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,23-1,35 (3H), 2,04-2,08 (3H), 2,98 (1/2H), 3,40-3,49 (2H), 3,53-3,60 (1H), 3,66-3,69 (1H), 3,79 (1/2H), 3,87 (1H), 4,24 (1/2H), 4,56 (1/2H).

Etapa b:

2-cloro-3-[1-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)et-(*E*)-ilidenamino]isonicotinato de metilo



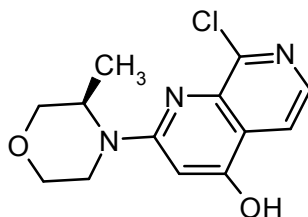
30

En argón y a una temperatura de 0 °C, se añadieron 17,1 ml (188 mmol) de oxicluro de fósforo a una solución de 9,00 g (62,8 mmol) de 1-[(*R*)-3-metilmorfolin-4-il]etanona en 78 ml de 1,2-dicloroetano absoluto. La solución de color

amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadieron 11,7 g (62,8 mmol) de 3-amino-2-cloroisonicotinato de metilo. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h, a temperatura ambiente durante la noche y al día siguiente a 80 °C durante otras 5 h. El 1,2-dicloroetano se destiló. Para el tratamiento posterior, la mezcla se colocó en 200 ml de diclorometano y 100 ml de agua, se añadió carbonato de sodio lentamente y en porciones con agitación vigorosa (pH = 9) y la mezcla se extrajo tres veces con 250 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad a presión reducida. De esta manera, se obtuvo 2-cloro-3-[1-((R)-3-metilmorfolin-4-il)et-(E)-ilidenamino]isonicotinato de metilo con un rendimiento de 19,5 g (100 % del rendimiento teórico) como un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,37 (3H), 1,78 (3H), 3,35 (1H); 3,58 (1H), 3,72-3,75 (3H), 3,83 (3H), 3,95 (1H), 4,28 (1H), 7,52 (1H), 8,01 (1H). CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,23 min; EM (IEN/APCIpos) m/z = 312,2 [M+H]⁺.

Etapa c:

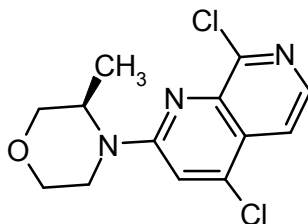
8-cloro-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol



En argón y a 0 °C, se añadió una solución de 31,4 g (187 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de litio disuelta en 250 ml de tetrahidrofurano seco por goteo durante un periodo de 15 min a una solución de 19,5 g (62,8 mmol) de 2-cloro-3-[1-((R)-3-metilmorfolin-4-il)et-(E)-ilidenamino]isonicotinato de metilo en 600 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla después se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Para el tratamiento posterior, se añadieron 50 ml de agua cuidadosamente y la mezcla se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se colocó en 600 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con 200 ml de diclorometano/isopropanol (4:1) en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y, a presión reducida, se concentró a sequedad. El residuo se recrystalizó a partir de 250 ml de acetonitrilo (7,56 g). El licor madre se concentró y el residuo se recrystalizó de nuevo desde 125 ml de acetonitrilo (3,65 g). Se aislaron 11,2 g (64 % del rendimiento teórico, 1^a fracción, limpia) y 2,63 g (14 % del rendimiento teórico, 2^a fracción, aproximadamente 90 % de pureza, licor madre concentrado) de 8-cloro-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol como un sólido color amarillo-naranja. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21 (3H), 3,18 (1H), 3,49 (1H), 3,65 (1H), 3,77 (1H), 3,98 (1H), 4,15 (1H), 4,41 (1H), 6,59 (1H), 7,72 (1H), 7,97 (1H), 11,59 (1H). CL-EM (procedimiento 1): T_r = 3,05 min; EM (IEN/APCIpos) m/z = 280,2 [M+H]⁺.

Intermediario-8

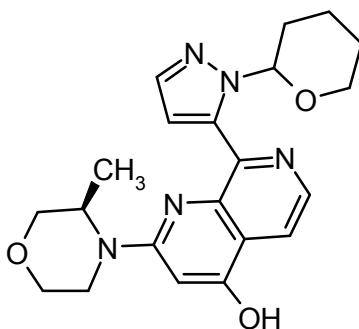
4,8-dicloro-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1,7-naftiridina



Se suspendieron 0,50 g (1,8 mmol) de 8-cloro-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1,7-naftiridin-4-ol en 1,6 ml (17 mmol) de oxocloruro de fósforo, y la mezcla se agitó a 95 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se colocó en un baño de hielo. La reacción se detuvo cuidadosamente por adición por goteo de NaOH (3 N) hasta pH 9. La fase acuosa se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto después se agitó con MeOH y se filtró. El sólido se secó a presión reducida a 40 °C. El compuesto deseado se obtuvo sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,25 (3H), 3,19 - 3,31 (1H), 3,50 (1H), 3,61 - 3,69 (1H), 3,74 - 3,81 (1H), 3,99 (1H), 4,29 (1H), 4,57 - 4,67 (1H), 7,77 - 7,81 (2H), 8,14 (1H). CL-EM (Procedimiento 3): m/z: [M+H]⁺ = 299, T_r = 1,24 min.

Intermediario-9

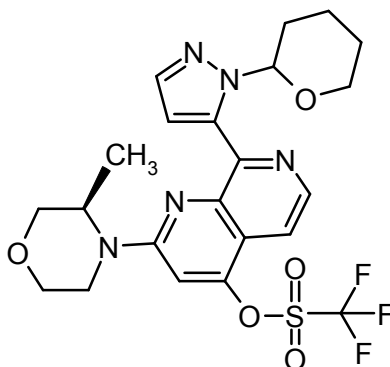
2-[(R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol



5 En argón, se añadieron 146 mg (0,18 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) y 2,33 g (7,15 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 500 mg (1,79 mmol) de 8-cloro-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol y 746 mg (2,68 mmol) de 1-(tetrahidropiran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en 7,5 ml de 1,4-dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La solución de reacción de color pardo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (30 g); acetato de etilo (200 ml)]. De esta manera, se aislaron 506 mg (72 % del rendimiento teórico) de 2-[(*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol como un aceite de color amarillo. CLEM (procedimiento 1): m/z : $[M+H]^+$ = 396,3, T_r = 3,11 min.

10 Intermediario-10

trifluorometansulfonato de 2-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo

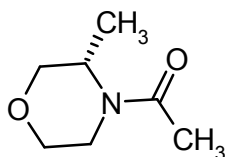


15 En argón, se agitó una solución de 4,81 g (11,74 mmol) de 2-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol, 6,43 g (18 mmol) de *N*-fenilbis(trifluorometansulfonimida) y 4,18 ml (24 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 100 ml de diclorometano absoluto durante 3 días a temperatura ambiente. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía dos veces [gel de sílice 60 (400 g); diclorometano / metanol, 98 : 2/ acetato de etilo]. Se obtuvieron 2,6 g (42 % del rendimiento teórico) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z : $[M+H]^+$ = 528,2, T_r = 4,00 min.

20 Intermediario-11

Etapa a:

1-((*S*)-3-metilmorfolin-4-il)etanona

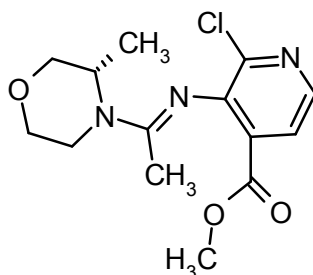


25 Se suspendieron 12,8 g (127 mmol) de (*S*)-3-metilmorfolina y 52,7 g (381 mmol) de carbonato de potasio en 300 ml de diclorometano, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se añadieron 19,9 g (254 mmol) de cloruro de acetilo con enfriamiento en baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 d. El carbonato de potasio se retiró por filtración con succión y se lavó. Con enfriamiento en baño de hielo, se añadieron 43 ml (248 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina al licor madre, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

1 h. La solución se lavó tres veces con 200 ml de agua en cada caso, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. Se aislaron 9,39 g (69 % del rendimiento teórico) de 1-((S)-3-metilmorfolin-4-il)etanona como un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,23-1,35 (3H), 2,04-2,08 (3H), 2,98 (1/2H), 3,40-3,49 (2H), 3,53-3,60 (1H), 3,66-3,69 (1H), 3,79 (1/2H), 3,87 (1H), 4,24 (1/2H), 4,56 (1/2H).

Etapa b:

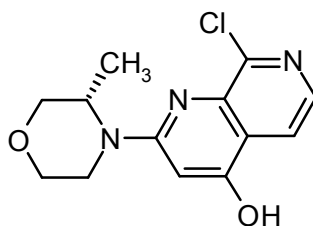
2-cloro-3-[1-((S)-3-metilmorfolin-4-il)et-(E)-ilidenamino]isonicotinato de metilo



En argón y a una temperatura de 0 °C, se añadieron 18,3 ml de (197 mmol) de oxicluro de fósforo a una solución de 9,39 g (65,6 mmol) de 1-((S)-3-metilmorfolin-4-il)etanona en 83 ml de 1,2-dicloroetano absoluto. La solución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadieron 12,37 g (65,6 mmol) de 3-amino-2-cloroisonicotinato de metilo. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. El 1,2-dicloroetano se destiló. Para el tratamiento posterior, la mezcla se colocó en 200 ml de diclorometano y 100 ml de agua, con agitación vigorosa, añadiendo lentamente, en porciones, carbonato de sodio sólido, el pH se ajustó a pH = 9 y la mezcla después se extrajo tres veces con 250 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. De esta manera, se obtuvo 2-cloro-3-[1-((S)-3-metilmorfolin-4-il)et-(E)-ilidenamino]isonicotinato de metilo con un rendimiento de 19,2 g (94 % del rendimiento teórico) como un aceite de color pardo que se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,37 (3H), 1,78 (3H), 3,35 (1H); 3,58 (1H), 3,72-3,75 (3H), 3,83 (3H), 3,95 (1H), 4,28 (1H), 7,52 (1H), 8,01 (1H). CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,23 min; EM (IEN/APCIpos) m/z = 312,2 [M+H]⁺.

Etapa c:

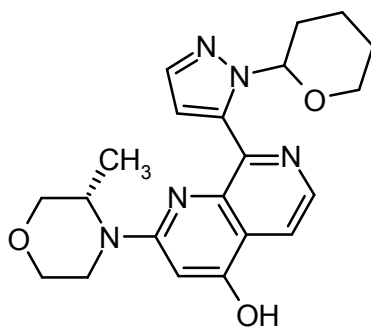
8-cloro-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol



En argón a 0 °C, se añadió una solución de 30,8 g (184 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de litio, disuelta en 250 ml de tetrahidrofurano seco, por goteo durante un periodo de 15 min a una solución de 19,2 g (61,5 mmol) de 2-cloro-3-[1-((S)-3-metilmorfolin-4-il)et-(E)-ilidenamino]isonicotinato de metilo en 600 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla después se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Para el tratamiento posterior, se añadieron 50 ml de agua cuidadosamente y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se colocó en 600 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con 200 ml de diclorometano/isopropanol (4:1) en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y, a presión reducida, se concentró a sequedad. El residuo se recrystalizó a partir de 250 ml de acetonitrilo (5,7 g). El licor madre se concentró y el residuo se recrystalizó de nuevo desde 125 ml de acetonitrilo (5,0 g). Se aislaron 10,7 g (62 % del rendimiento teórico, 1^a fracción, limpia) y 4,53 g (24 % del rendimiento teórico, 2^a fracción, aproximadamente 90 % de pureza, licor madre concentrado) de 8-cloro-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol como un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21 (3H), 3,18 (1H), 3,49 (1H), 3,65 (1H), 3,76 (1H), 3,98 (1H), 4,15 (1H), 4,40 (1H), 6,60 (1H), 7,72 (1H), 7,97 (1H), 11,6 (1H). CL-EM (procedimiento 1): T_r = 3,05 min; EM (IEN/APCIpos) m/z = 280,2 [M+H]⁺.

Etapa d:

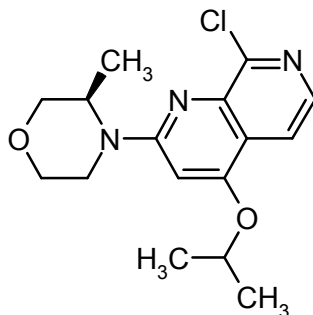
2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol



En argón, se añadieron 583 mg (0,75 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) y 9,31 g (28,6 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 2,00 g (7,15 mmol) de 8-cloro-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol y 2,98 g (10,7 mmol) de pinacol éster de ácido 1-(tetrahidropiran-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico en 80 ml de 1,4-dioxano absoluto. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces y se agitó a 85 °C durante 3 h. Debido a que, de acuerdo con el análisis por CL/EM, la conversión resultó incompleta y se detuvo (material de partida:producto aproximadamente 40:60), se añadieron otros 2 g de pinacol éster de ácido 1-(tetrahidropiran-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico, 200 mg de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) y 3 g de carbonato de cesio a la solución de la reacción y la mezcla se agitó a 85 °C durante 1 h. El disolvente se destiló y se añadieron 100 ml de solución saturada de cloruro de amonio al residuo. La fase acuosa se extrajo cuatro veces con 100 ml de diclorometano/isopropanol 4:1 en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (2 x 80 g, 50 µm); diclorometano/metanol 96:4 a 90:10]. Esto dio 402 mg (13 % del rendimiento teórico) de 2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol como un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,18 (3H), 1,44-1,61 (3H), 1,91-2,00 (2H), 2,32-2,40 (1H), 3,09-3,18 (1H), 3,21-3,28 (1H), 3,45 (1H), 3,60-3,76 (3H), 3,91-4,02 (2H), 4,30 (1H), 6,09 (1H), 6,59 (1H), 6,91 (1H), 7,59 (1H), 7,77 (1H), 8,33 (1H), 11,46 (1H). CL-EM (procedimiento 1): T_r = 3,08 min; EM (IEN/APCIpos) m/z = 396,2 [M+H]⁺.

Intermediario-12

20 **8-cloro-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(propan-2-iloxi)-1,7-naftiridina**

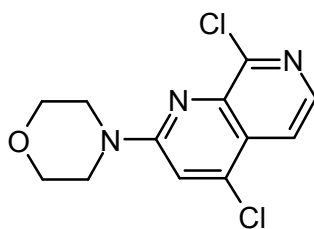


Se añadieron 2,96 g (21,5 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 5 g (18 mmol) de 8-cloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol y 3,57 ml (36 mmol) de 2-yodopropano en 50 ml de acetonitrilo seco. La suspensión se agitó a 85 °C durante 2 h. El avance de la reacción se monitoreó mediante CLEM. Se añadieron 100 ml de agua a la mezcla. La fase acuosa se extrajo tres veces con 50 ml acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (80 g, 30 µm); acetato de etilo (500 ml)]. Se obtuvieron 4 g (70 % del rendimiento teórico) de 8-cloro-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(propan-2-iloxi)-1,7-naftiridina como un sólido de color beis. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 322,2, T_r = 3,79 min.

30 **Intermediario-13**

Etapa a:

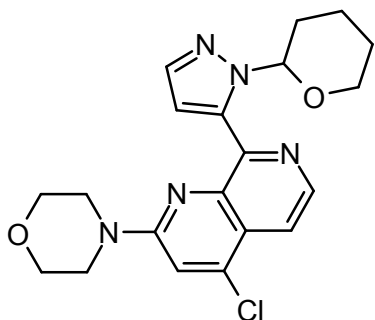
4,8-dicloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridina



5 Se suspendieron 3 g (11,3 mmol) de 8-cloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol en 10 ml (107 mmol) de oxiclورو de fósforo, y la mezcla se agitó a 95 °C durante 3 h. Se formó una solución de color pardo transparente. Para el tratamiento posterior, la mezcla se ajustó cuidadosamente, con enfriamiento con hielo, hasta pH 8 usando una solución de hidróxido de sodio 5 N. Esta fase acuosa se extrajo tres veces con 50 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El sólido de color pardo resultante se trituró con 10 ml de metanol, se retiró por filtración y después se secó. Esto dio 2,48 g (77 % del rendimiento teórico) de 4,8-dicloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color pardo claro. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 284,2, T_r = 3,53 min.

10 Etapa b:

4-cloro-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

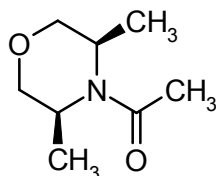


15 En argón, se añadieron 813 mg (0,7 mmol) de *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio(0) y 2,92 g (21,1 mmol) de carbonato de potasio a una suspensión de 2 g (7,04 mmol) de 4,8-dicloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridina y 2,94 g (10,56 mmol) de 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en 30 ml de dimetoxietano y 3 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Para el tratamiento posterior, se añadieron 20 ml de solución de bicarbonato de sodio a la mezcla. El sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con 5 ml de agua. Esto dio 2 g (71 % del rendimiento teórico) de 4-cloro-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 400,3, T_r = 3,62 min.

20 Intermediario-14

Etapa a:

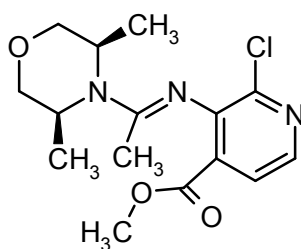
1-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etanona



25 Se solubilizó (3R,5S)-3,5-dimetilmorfolina (0,50 g, 4,3 mmol, 1 equiv.) en piridina (8,6 ml, 0,11 mol, 25 equiv.) y se añadió anhídrido acético (4,0 ml, 42 mmol, 10 equiv.). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se concentró a presión reducida y se obtuvo el producto deseado con un 95 % de rendimiento (0,64 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,22 (6H), 2,00 (3H), 3,44 (2H), 3,65 (2H), 4,00 (2H). CL-EM (Procedimiento 3): m/z: [M+H]⁺ = 158, T_r = 0,57 min.

Etapa b:

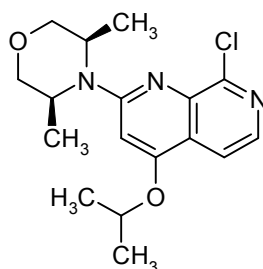
30 2-cloro-3-[(E)-{1-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etiliden}amino]isonicotinato de metilo



Se solubilizó 1-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etanona (0,54 g, 3,4 mmol, 2,3 equiv.) en DCE (2,7 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió POCl_3 (0,46 ml, 4,3 mmol, 3,3 equiv.) lentamente y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió 3-amino-2-cloroisonicotinato de metilo (0,28 g, 1,5 mmol, 1 equiv.) en una porción y la mezcla se agitó a 80 °C. Después de 6 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla en bruto se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó tres veces con NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente: hexano 100 % hasta EtOAc al 100 %). El producto deseado se obtuvo con un 58 % de rendimiento (0,28 g). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1,29 (3H), 1,33 (3H), 1,77 (3H), 3,56 (2H), 3,72 (2H), 3,77 (3H), 4,06 - 4,24 (2H), 7,56 (1H), 8,01 (1H). CL-EM (Procedimiento 3): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 326$, $T_r = 0,85$ min.

Etapa c:

8-cloro-2-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-4-isopropoxi-1,7-naftiridina

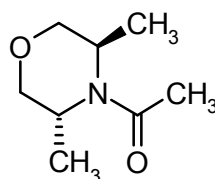


Se solubilizó 2-cloro-3-[(E)-{1-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etiliden}amino]isonicotinato de metilo (0,28 g, 0,86 mmol, 1 equiv.) en THF seco (6 ml) en una atmósfera inerte (argón). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de LiHMDS (1,0 M en THF, 2,5 ml, 2,6 mmol, 3 equiv.) lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con H_2O y se concentró a presión reducida. El 8-cloro-2-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-1,7-naftiridin-4-ol en bruto (0,36 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadió CH_3CN (10 ml) a 8-cloro-2-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-1,7-naftiridin-4-ol (0,20 g, 0,68 mmol, 1 equiv.). Se añadió 2-yodopropano (0,13 ml, 1,4 mmol, 2 equiv.) y K_2CO_3 (0,14 g, 0,81 mmol, 1,2 equiv.) en forma secuencial a la suspensión. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y se lavó tres veces con H_2O . La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El producto deseado se obtuvo sin purificación adicional con un 60 % de rendimiento al cabo de dos etapas. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm]: 1,31 (6H), 1,39 (6H), 3,64 (2H), 3,83 (2H), 4,54 (2H), 5,04 (1H), 6,66 (1H), 7,68 (1H), 7,97 (1H). CL-EM (Procedimiento 3): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336$, $T_r = 1,39$ min.

Intermediario-15

Etapa a:

1-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etanona

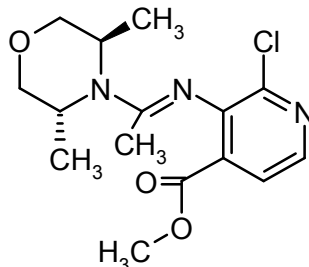


Se solubilizó (3R,5R)-3,5-dimetilmorfolina (0,50 g, 4,3 mmol, 1 equiv.) en piridina (8,6 ml, 0,11 mmol, 25 equiv.) y se añadió anhídrido acético (4,0 ml, 0,42 mmol, 10 equiv.). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se concentró a presión reducida y se obtuvo el producto deseado con rendimiento cuantitativo. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1,26 (6H), 2,00 (3H), 3,43 - 3,59 (2H), 3,83 - 3,97

(4H). CL-EM (Procedimiento 3): m/z: $[M+H]^+$ = 158, T_r = 0,56 min.

Etapa b:

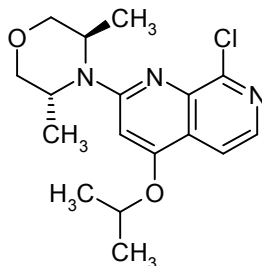
2-cloro-3-[(E)-{1-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etiliden}amino]isonicotinato de metilo



- 5 Se solubilizó 1-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etanolona (0,70 g, 4,4 mmol, 2,3 equiv.) en DCE (10 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió POCl₃ (0,59 ml, 6,4 mmol, 3,3 equiv.) lentamente y la reacción se calentó hasta ambiente. Después de 30 minutos, se añadió 3-amino-2-cloroisonicotinato de metilo (0,36 g, 1,9 mmol, 1 equiv.) en una porción y la mezcla se agitó a ta. Después de 48 horas, la reacción se detuvo con NaHCO₃ saturado y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. La mezcla en
10 bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente: hexano 100 % hasta EtOAc al 100 %). Se obtuvo el producto deseado con un 18 % de rendimiento (0,12 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,26 (3H), 1,33 (3H), 1,79 (3H), 3,55 (2H), 3,77 (3H), 3,89 - 4,00 (4H), 7,54 - 7,58 (1H), 8,02 - 8,06 (1H).

Etapa c:

8-cloro-2-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-4-isopropoxi-1,7-naftiridina

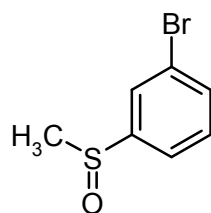


- 15 Se solubilizó 2-cloro-3-[(E)-{1-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etiliden}amino]isonicotinato de metilo (0,12 g, 0,36 mmol, 1 equiv.) en THF seco (2,5 ml) en una atmósfera inerte (argón). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de LiHMDS (1,0 M en THF, 1,1 ml, 1,1 mmol, 3 equiv.) lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con H₂O y se concentró a presión reducida. El 8-cloro-2-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-1,7-naftiridin-4-ol en bruto (0,36 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadió CH₃CN (6,8 ml) a 8-cloro-2-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-1,7-naftiridin-4-ol (0,14 g, 0,46 mmol, 1 equiv.). Se añadió 2-yodopropano (0,10 ml, 0,90 mmol, 2 equiv.) y K₂CO₃ (74 mg, 0,55 mmol, 1,2 equiv.) en forma secuencial a la suspensión. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 48 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O, se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ y se lavó con NaCl saturado.
25 La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El producto deseado se obtuvo sin purificación adicional con un 52 % de rendimiento al cabo de dos etapas (81 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 1,26 (6H), 1,39 (6H), 3,58 - 3,64 (2H), 3,99 - 4,04 (2H), 4,17 - 4,25 (2H), 4,97 - 5,07 (1H), 6,85 (1H), 7,73 (1H), 8,06 (1H). CL-EM (Procedimiento 3): m/z: $[M+H]^+$ = 336, T_r = 1,38 min.

Intermediario-16

Etapa a:

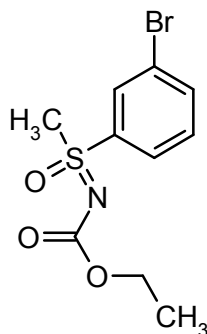
1-bromo-3-(metilsulfinil)benceno



5 A una solución de (3-bromofenil)(metil)sulfano (50,0 g, 0,246 mol) en CH₃CN (500 ml) se le añadió FeCl₃ (1,2 g, 7,4 mmol) con agitación. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se enfrió a 0 °C. Se añadió H₅I₆ (62,0 g, 0,272 mol) en porciones y después la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. El análisis por TLC (PE: EA = 3: 1, R_f = 0,4) mostró que se había consumido la mayor parte del material de partida. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (1,0 L) y se extrajo con EA (300 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1-bromo-3-(metilsulfinil)benceno (55,0 g) como un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 **Etapas b:**

1-bromo-3-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)benceno

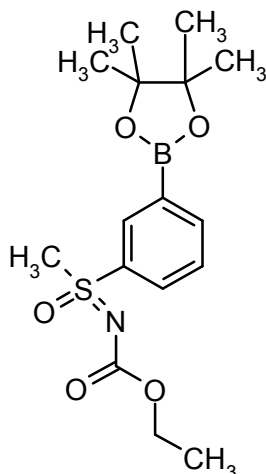


15 A una suspensión de 1-bromo-3-(metilsulfinil)benceno (55,0 g, 0,251 mol), carbamato de etilo (45,0 g, 0,505 mol), MgO (40,3 g, 1,0 mol) y Rh₂(OAc)₄ (2,6 g, 7,6 mmol) en DCM (600 ml) se le añadió PhI(OAc)₂ (122,0 g, 0,378 mol) cuidadosamente en N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El análisis por TLC (PE: EA = 1: 1, R_f = 0,8) mostró que se había consumido la mayor parte del material de partida. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto en bruto, que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA = 20: 1-5: 1) para dar 1-bromo-3-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)benceno (55,0 g, 81,4 % del rendimiento teórico) como un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,15 - 8,14 (1H), 7,94 - 7,92 (1H), 7,81 - 7,80 (1H), 7,51 - 7,47 (1H), 4,13 - 4,08 (2H), 3,32 (3H), 1,25 (3H).

20

Etapas c:

4,4,5,5-tetrametil-(3-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano



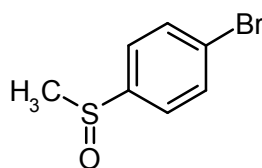
A una solución de 1-bromo-4-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)benceno (55,0 g, 0,18 mol) en dioxano anhidro

(600 ml) se le añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (53,0 g, 0,209 mol), KOAc (35,3 g, 0,34 mol) y Pd(dppf)Cl₂ (4,0 g, 5,47 mmol) en N₂. Después de la adición, la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. El análisis por TLC (PE: EA = 1: 1, R_f = 0,6) mostró que se había consumido la mayor parte del material de partida. La mezcla se filtró y al material filtrado se añadió CH₃COOH (20,0 g, 0,33 mol) y pinacol (30,0 g, 0,253 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA = 20: 1-5: 1) para dar el material en bruto, que se lavó con PE/EA (100 ml x 2, PE: EA = 1: 10) para dar 4,4,5,5-tetrametil-(3-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (35,0 g, 55,2 % del rendimiento teórico) como un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄): δ = 8,40 (1H), 8,09 - 8,07 (1H), 7,61 - 7,58 (1H), 4,13 - 4,07 (2H), 3,32 (3H), 1,35 (12H), 1,25 - 1,22 (3H). CL-EM procedimiento 2: (ES-API) m/z = 272,0 (M+H-82)⁺.

Intermediario-17

Etapa a:

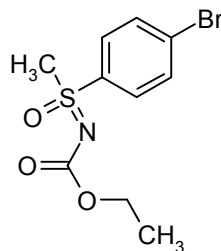
1-bromo-4-(metilsulfinil)benceno



A una solución de (3-bromofenil)(metil)sulfano (100,0 g, 0,492 mol) en CH₃CN (500 ml) se le añadió FeCl₃ (2,4 g, 14,8 mmol) con agitación. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se enfrió a 0 °C. Se añadió H₅IO₆ (124,2 g, 0,545 mol) en porciones y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. El análisis por TLC (PE : EA = 5 : 1, R_f = 0,2) mostró que se había consumido la mayor parte del material de partida. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (1,0 L) y se extrajo con EA (300 ml x 4). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EA = 20: 1 ~ 5: 1) para dar 1-bromo-4-(metilsulfinil)benceno (103,0 g, 95,5 % del rendimiento teórico) como un sólido de color blanco.

Etapa b

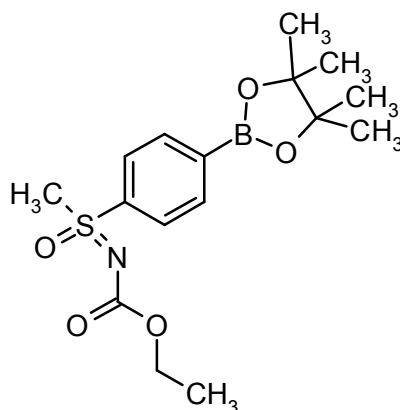
1-bromo-4-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)benceno



A una suspensión de 1-bromo-4-(metilsulfinil)benceno (100,0 g, 0,456 mol), carbamato de etilo (77,0 g, 0,864 mol), MgO (73,4 g, 1,821 mol) y Rh₂(OAc)₄ (4,7 g, 10,63 mmol) en DCM (1,5 L) se le añadió PhI(OAc)₂ (221,5 g, 0,688 mol) cuidadosamente en N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. El análisis por TLC (PE : EA = 1 : 1, R_f = 0,7) mostró que se había consumido la mayor parte del material de partida. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EA = 20: 1 ~ 5: 1) para dar 1-bromo-4-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)benceno (95,0 g, 68,0 % del rendimiento teórico) como un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,87 - 7,85 (2H), 7,76 - 7,74 (2H), 4,13 - 4,08 (2H), 3,30 (3H), 1,28 - 1,22 (3H).

Etapa c:

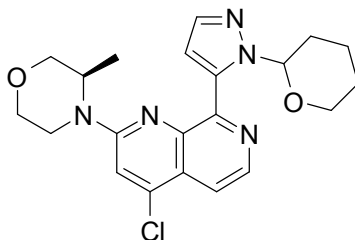
4,4,5,5-tetrametil-(4-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano



5 A una solución de 1-bromo-4-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonylimidoil)benzeno (95,0 g, 0,310 mol) en dioxano anhidro (1,5 L) se le añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (95,0 g, 0,374 mol), KOAc (61,0 g, 0,622 mol) y Pd(dppf)Cl₂ (7,0 g, 9,57 mmol) en N₂. Después de la adición, la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se filtró y al material filtrado se le añadieron CH₃COOH (18,0 g, 0,30 mol) y pinacol (18,0 g, 0,152 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró y el residuo primero se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EA = 20: 1 ~ 5: 1) y después se lavó con EA/PE (100 ml x 2, EA/PE = 1: 10) para dar el compuesto del título (87,0 g, 79,5 % del rendimiento teórico) como un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄): δ = 8,04 - 7,97 (4H), 4,13 - 4,06 (2H), 3,30 (3H), 1,36 (12H), 1,25 - 1,21 (3H). CL-EM
10 procedimiento 2: (ES-API) m/z = 272,1 (M+H-82)⁺.

Intermediario-18

4-cloro-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



15 Se solubilizaron el Intermediario-8 (0,5 g, 1,7 mmol), 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,47 g, 1,7 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,12 g, 0,17 mmol) en DME (15 ml). Se añadió carbonato de potasio (2,5 ml, 5,0 mmol, solución ac. 2 M) y la reacción se calentó durante 10 minutos en irradiación de microondas a 130 °C. La mezcla de reacción se secó mediante filtración a través de un filtro de silicio y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (hexano)acetato de etilo). El compuesto del título se obtuvo con un 45 % de rendimiento (0,5 g).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,21 (dd, 3H), 1,40 - 1,64 (m, 3H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 2,30 - 2,39 (m, 1H), 3,15 - 3,28 (m, 2H), 3,41 - 3,52 (m, 1H), 3,57 - 3,78 (m, 3H), 3,92 - 3,99 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,44 - 4,54 (m, 1H), 5,99 - 6,09 (m, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,49 (d, 1H).

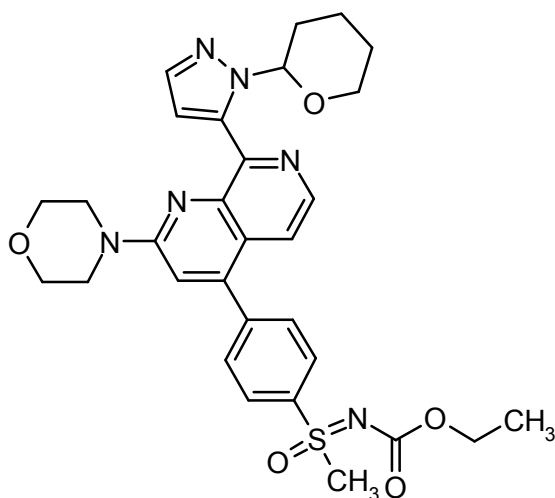
Preparación de los compuestos de la presente invención

Ejemplo 1

25 4-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-N-etoxicarbonil-S-metilsulfoximida

Etapa a:

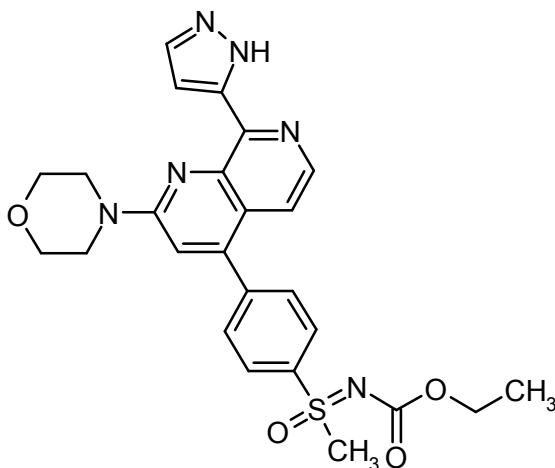
4-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-N-etoxicarbonil-S-metilsulfoximida



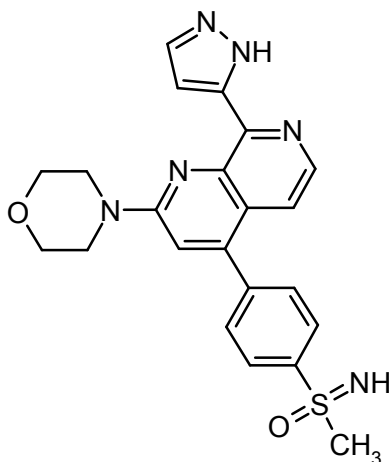
5 En argón, se añadieron 48 mg (0,06 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 761 mg (2,34 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 300 mg (0,58 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 413 mg (1,17 mmol) de pinacol éster en 7,5 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (25 g, 30 μm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 280 mg (81 % del rendimiento teórico) de 4-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-N-etoxicarbonil-S-metilsulfoximida como un aceite de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 591,3, T_r = 3,43 min.

10 **Etapas b:**

4-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-N-etoxicarbonil-S-metilsulfoximida



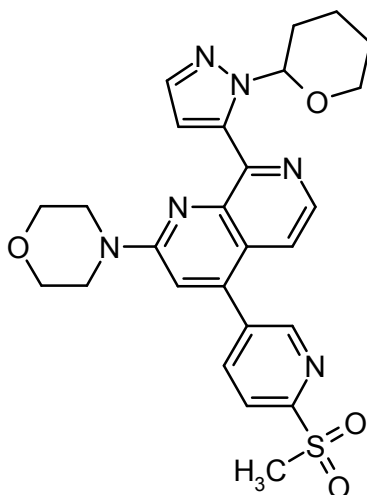
15 Se disolvieron 185 mg (0,31 mmol) de 4-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-N-etoxicarbonil-S-metilsulfoximida en 20 ml de etanol, y se añadieron 4 ml de (8 mmol) de ácido clorhídrico 2 N. Después de 1 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El etanol se destiló a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. Esto dio 158 mg (99 % del rendimiento teórico) de 4-[(2-(Morfolin-4-il)-8-[2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-N-etoxicarbonil-S-metilsulfoximida como un sólido incoloro.
 20 p.f. 230-232 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,12-1,15 (3H), 3,56 (3H), 3,80 (8H), 3,91-4,00 (2H), 7,33-7,35 (1H), 7,42 (1H), 7,57 (1H), 7,65 (1H), 7,88-7,90 (2H), 8,15-8,17 (2H), 8,35-8,36 (1H), 13,40 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 507,3, T_r = 2,93 min.

Ejemplo 2**4-[(2-(Morfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il)fenil-S-metilsulfoximida**

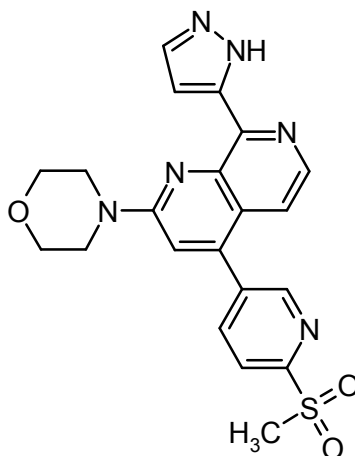
5 Se suspendieron 158 mg (0,312 mmol) de 4-[(2-(morfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il)fenil-N-etoxicarbonil-S-metilsulfoximida en 10 ml de metóxido de sodio (33 %), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. Para el tratamiento posterior, se añadieron 20 ml de agua y la mezcla después se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido formado se trituró con 5 ml de metanol, se retiró por filtración y se secó. Esto dio 88 mg (65 % del rendimiento teórico) de 4-[(2-(morfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il)fenil-S-metilsulfoximida como un sólido de color
10 amarillo. p.f. 271-273 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,17 (3H), 3,80 (8H), 4,35 (1H), 7,35-7,37 (1H), 7,42 (1H), 7,54 (1H), 7,65 (1H), 7,79-7,82 (2H), 8,12-8,14 (2H), 8,34-8,35 (1H), 13,40 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 435,3, T_r = 2,62 min.

Ejemplo 3**4-[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

15 **Etapa a:**

4-[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

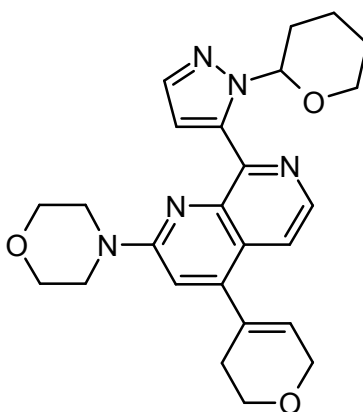
20 En argón, se añadieron 16 mg (0,019 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) a una mezcla de 100 mg (0,20 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 78 mg (0,39 mmol) de ácido [6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]borónico en 1,4 ml de dioxano y 254 mg (0,78 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 110 °C durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el producto en bruto (168 mg) se usó sin purificación adicional.

Etapa b:**4-[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

5 Se añadieron 0,37 ml (0,73 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 165 mg de 4-[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto en 1,5 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 9 mg (0,02 mmol) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,40 (3H), 3,82 (8H), 7,38 (1H), 7,43 (1H), 7,66 (1H), 7,70 (1H), 8,26 (1H), 8,36 (1H), 8,40 (1H), 9,01 (1H), 13,42 (1H).

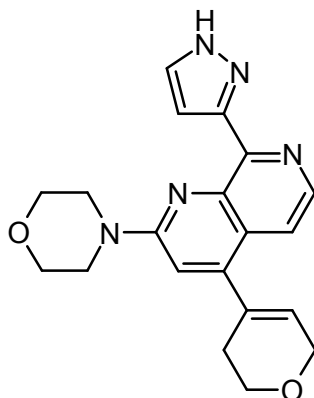
Ejemplo 4**4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina****Etapa a:**

15 **4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina**



20 En argón, se añadieron 40 mg (0,05 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 635 mg (1,95 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 250 mg (0,49 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 205 mg (0,97 mmol) de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico y pinacol éster en 5,0 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 4 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (25 g, 30 μm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 55 mg (25 % del rendimiento teórico) de 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 448,4, T_r = 3,43 min.

Etapa b:**4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina**



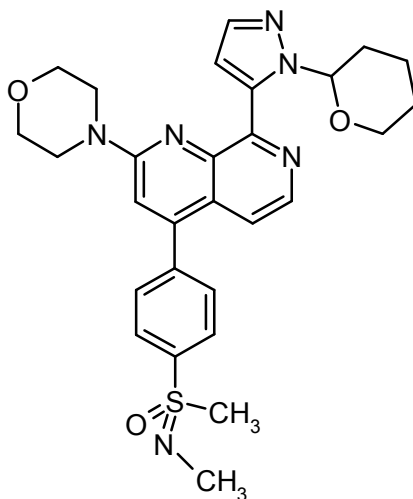
Se añadió una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético a 50 mg (0,11 mmol) de 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, el ácido trifluoroacético se destiló y el residuo se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (25 g, 30 μ m); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 15 mg (37 % del rendimiento teórico) de 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. p.f. 233-235 °C. RMN 1 H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,76-3,78 (10H), 3,90-3,92 (2H), 4,29-4,31 (2H), 5,99 (1H), 7,38 (2H), 7,61 (1H), 7,66-7,67 (1H), 8,35-8,36 (1H), 13,35 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: $[M+H]^+$ = 364,3, T_r = 2,71 min.

Ejemplo 5

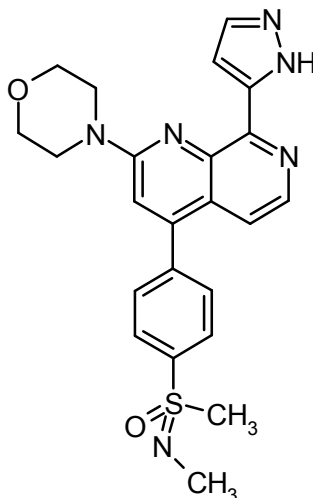
4-[4-(N,S-dimetilsulfonimidoil)fenil]-2-[morfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

15 4-[4-(N,S-dimetilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



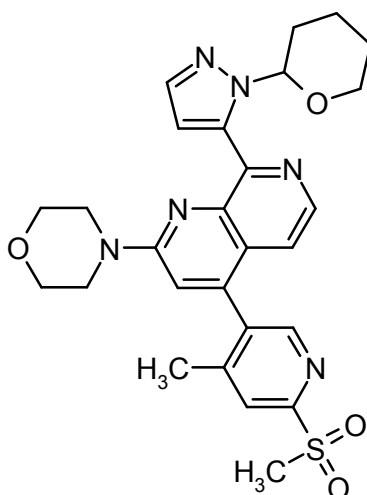
Se solubilizó 2-[morfolin-4-il]-4-[4-(S-metilsulfonimidoil)fenil]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina (83 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) en THF (3 ml) y NaH (60 % en aceite mineral, 15 mg, 0,38 mmol, 2,4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a ta y se añadió yodometano (35 μ l, 0,56 mmol, 3,5 equiv.). La reacción se agitó durante 16 horas a ta y después se detuvo mediante la adición de H₂O. La fase acuosa se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (básica) y el compuesto deseado se obtuvo con un 63 % de rendimiento (57 mg). RMN 1 H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 1,40 - 1,66 (3H), 1,92 - 2,05 (2H), 2,34 - 2,45 (1H), 2,55 (3H), 3,22 (3H), 3,24 - 3,30 (1H), 3,72 (9H), 6,06 - 6,12 (1H), 6,94 (1H), 7,43 (1H), 7,52 (1H), 7,64 (1H), 7,85 (2H), 8,03 (2H), 8,39 (1H). CL-EM (Procedimiento 3): m/z: $[M+H]^+$ = 533, T_r = 0,94 min.

Etapa b:**4-[4-(N,S-dimetilsulfonimidoil)fenil]-2-[morfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

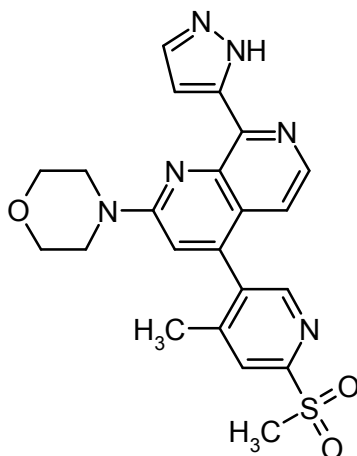
5 Se solubilizó 4-[4-(N,S-dimetilsulfonimidoil)fenil]-2-[morfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina (57 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) y H₂O (1,5 ml). Se añadió ácido fórmico (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ saturado y la fase acuosa se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente desde Hex al 100 % hasta EtOAc al 100 %). El compuesto del título se obtuvo con un 70 % de rendimiento (46 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 2,55 (3H), 3,22 (3H), 3,80 (8H), 7,38 (1H), 7,43 (1H), 7,57 (1H), 7,64 (1H), 7,84 (2H), 8,03 (2H), 8,35 (1H), 13,42 (1H). CL-EM (Procedimiento 3): m/z: [M+H]⁺ = 449, T_r = 0,91 min.

Ejemplo 6**4-[4-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina****Etapa a:**

15 **4-[4-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



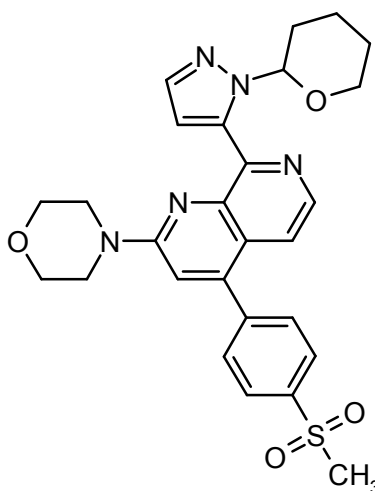
20 En argón, se añadieron 16 mg (0,019 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) a una mezcla de 100 mg (0,20 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 116 mg (0,39 mmol) de 4-metil-2-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en 1,4 ml de dioxano y 254 mg (0,78 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un horno de microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el producto en bruto (164 mg) se usó sin purificación adicional.

Etapla b:**4-[4-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

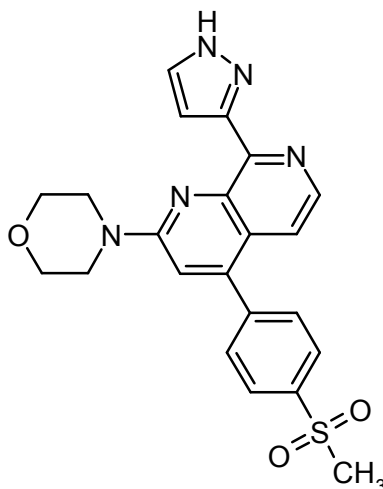
5 Se añadieron 0,31 ml (0,61 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 164 mg de 4-[4-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto en 1,0 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 31 mg (0,07 mmol) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,24 (3H), 3,37 (3H), 3,80 (8H), 7,00 (1H), 7,45 (1H), 7,65 (2H), 8,19 (1H), 8,30 (1H), 8,69 (1H), 13,44 (1H).

Ejemplo 7**4-(4-metansulfonylfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina****Etapla a:**

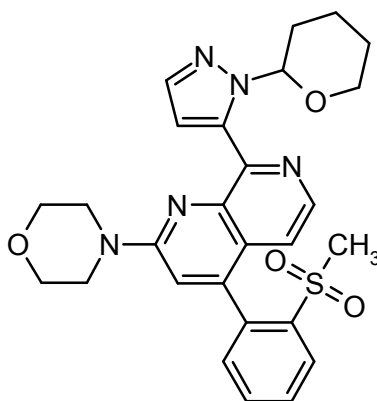
15 **4-(4-metansulfonylfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina**



20 En argón, se añadieron 25 mg (0,03 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 391 mg (1,2 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 154 mg (0,3 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 169 mg (0,6 mmol) de pinacol éster de ácido 4-metilsulfonylfenilborónico en 3,0 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (12 g, 30 μm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 110 mg (71 % del rendimiento teórico) de 4-(4-metansulfonylfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como una espuma de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 520,3, T_r = 3,38 min.

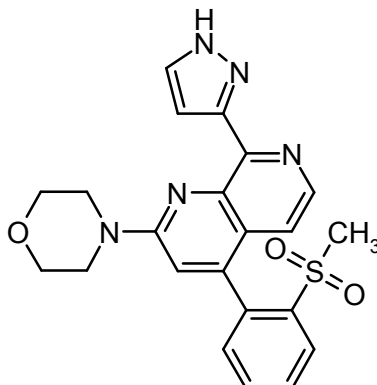
Etapla b:**4-(4-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina**

5 Una gota de agua y 2 ml de (26 mmol) de ácido trifluoroacético se añadieron a 110 mg (0,21 mmol) de 4-(4-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Después de 3 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se retiró usando un evaporador rotativo y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. Se añadieron 5 ml de metanol al residuo. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración usando una frita y después se secó. Esto dio 75 mg (81 % del rendimiento teórico) de 4-(4-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. p.f. 260-262 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO, δ ppm): 3,33 (3H), 3,80 (8H), 7,36 (1H), 7,40 (1H), 7,56 (1H), 7,67 (1H), 7,86 (2H), 8,14 (2H), 8,33 (1H), 13,40 (1H).

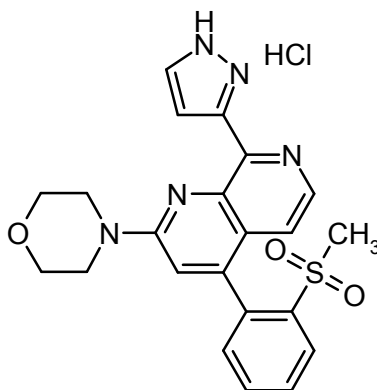
Ejemplo 8**15 clorhidrato de 4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina****Etapla a:****4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina**

20 En argón, se añadieron 30 mg (0,04 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 482 mg (1,48 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 190 mg (0,37 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 148 mg (0,74 mmol) de ácido 2-metansulfonilfenilborónico en 2,0 ml de dimetilformamida absoluta. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (25 g, 30 μm); cloroformo/metanol 95:5 (100 ml)]. Esto dio 60 mg (31 % del rendimiento teórico) de 4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 520,3, T_r = 2,92 min.

25

Etapa b:**4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina**

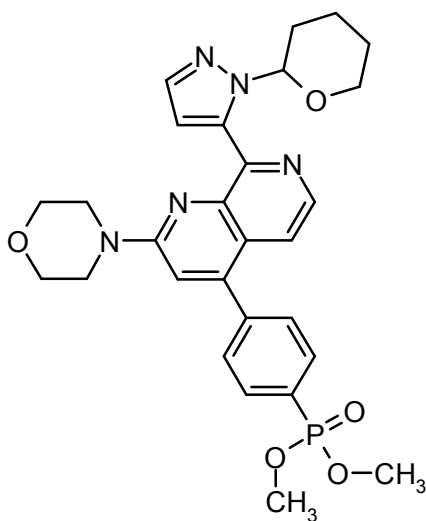
- 5 Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se añadieron a 60 mg (0,12 mmol) de 4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Después de 10 min, el ácido trifluoroacético se destiló y el residuo se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 μ m); cloroformo/metanol 95:5 (100 ml)]. Esto dio 20 mg (40 % del rendimiento teórico) de 4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-1H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: $[M+H]^+$ = 436,2, T_r = 2,72 min.

Etapa c:**clorhidrato de 4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina**

- 15 Se disolvieron 20 mg (0,046 mmol) de 4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina en 3 ml de 2-butanol, y se añadieron 18 μ l de trimetilclorosilano. La mezcla se agitó en el recipiente abierto a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido formado se retiró por filtración con succión y se secó. Esto dio 15 mg (69 % del rendimiento teórico) de clorhidrato de 4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. p.f. 173-175 °C. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD , δ ppm): 3,05 (3H), 3,87-3,97 (8H), 7,36 (1H), 7,56-7,58 (1H), 7,72 (1H), 7,87 (1H), 7,89-7,95 (2H), 7,99 (1H), 8,19 (1H), 8,29 (1H), 8,29-8,31 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: $[M+H]^+$ = 436,2, T_r = 2,72 min.

Ejemplo 9**{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}fosfonato de dimetilo****Etapa a:**

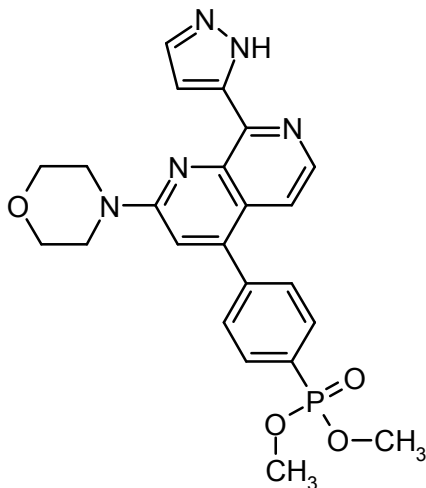
- 25 **(4-[2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il]fenil)fosfonato de dimetilo**



En argón, se añadieron 12 mg (0,015 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) a una mezcla de 75 mg (0,15 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 91 mg (0,29 mmol) de [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]fosfonato de dimetilo en 1,1 ml de dioxano y 190 mg (0,58 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 110 °C durante 150 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo) para dar 53 mg (0,10 mmol) del producto deseado.

10 **Etapa b:**

{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}fosfonato de dimetilo



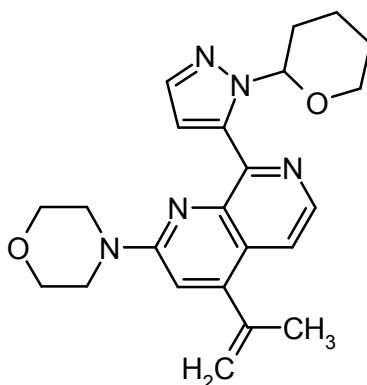
Se añadieron 0,11 ml (0,22 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 53 mg de (4-[2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il]fenil)fosfonato de dimetilo en 0,4 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió solución acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar 38 mg (0,08 mmol) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3,83 (4H), 3,87 (3H), 3,89 (3H), 3,98 (4H), 7,20 (1H), 7,39 (2H), 7,62 (2H), 7,78 (1H), 8,00 (1H), 8,04 (1H), 8,44 (1H).

20 **Ejemplo 10**

4-isopropenil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Etapa a:

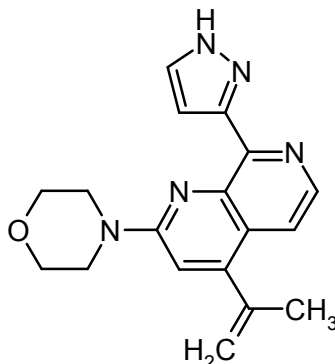
4-isopropenil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina



5 En argón, se añadieron 24 mg (29 μ mol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 286 mg (0,88 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 483 mg (1,46 mmol) de tributilisopropenilestannano en 2,0 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron 20 ml de agua a la mezcla. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 μ m); cloroformo (100 ml)]. Esto dio 50 mg (42 % del rendimiento teórico) de 4-isopropenil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 406,4, T_r = 3,58 min.

Etapa b:

4-isopropenil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



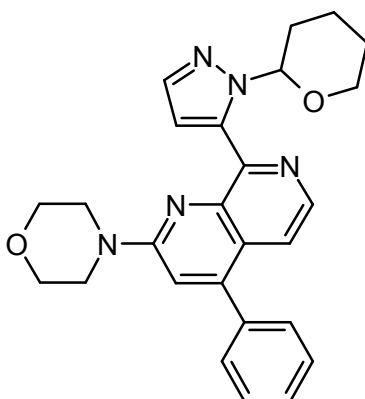
15 Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se añadieron a 50 mg (0,12 mmol) de 4-isopropenil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una hora, el ácido trifluoroacético después se destiló y el residuo se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 μ m); cloroformo/metanol 95:5 (100 ml)]. Esto dio 30 mg (76 % del rendimiento teórico) de 4-isopropenil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. p.f. 53-55 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2,17 (3H), 3,70-3,73 (4H), 3,89-3,92 (4H), 5,12 (1H), 5,46 (1H), 7,02 (1H), 7,28 (1H), 7,53 (1H), 7,68 (1H), 8,39 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 322,3, T_r = 2,85 min.

Ejemplo 11

25 2-(morfolin-4-il)-4-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Etapa a:

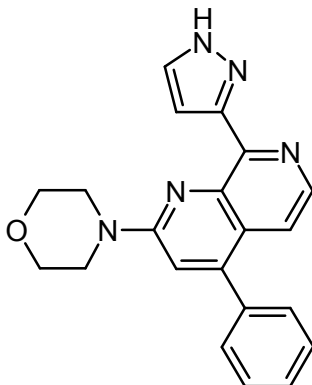
2-(morfolin-4-il)-4-fenil-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina



5 En argón, se añadieron 74 mg (0,09 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 391 mg (1,2 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 154 mg (0,3 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 245 mg (1,2 mmol) de pinacol éster de ácido fenilborónico en 6,0 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (12 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 47 mg (36 % del rendimiento teórico) de 2-(morfolin-4-il)-4-fenil-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 442,3, T_r = 3,81 min.

10 **Etapas b:**

2-(morfolin-4-il)-4-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



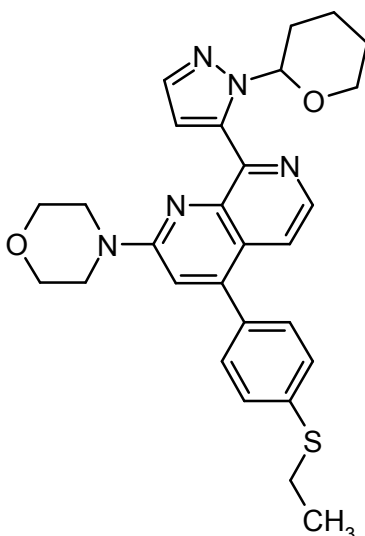
15 Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se añadieron a 47 mg (0,11 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-4-fenil-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Después de 10 min, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se retiró con un evaporador rotativo y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. Se añadieron 5 ml de metanol al residuo. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración usando una frita y después se secó. Esto dio 30 mg (75 % del rendimiento teórico) de 2-(morfolin-4-il)-4-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. p.f. 89-91 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3,74-3,76 (4H), 3,91-3,93 (4H), 7,14 (1H), 7,31 (1H), 7,41 (1H), 7,45-7,47 (2H), 7,50-7,55 (3H), 7,70 (1H), 8,35 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 358,3, T_r = 3,16 min.

Ejemplo 12

4-[4-(S-etilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

25 **Etapas a:**

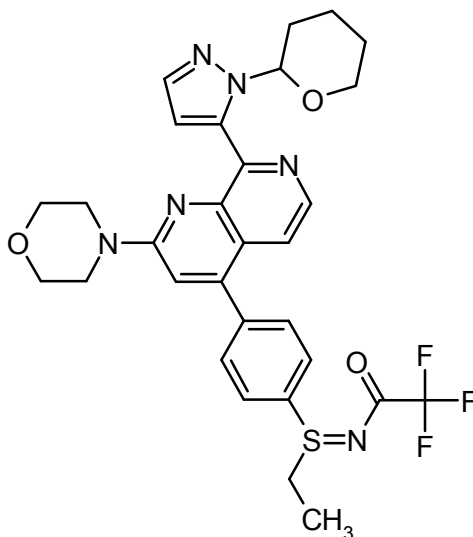
4-[4-(etilsulfanil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



5 En argón, se añadieron 24 mg (0,029 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) a una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 106 mg (0,58 mmol) de ácido [4-(etilsulfanil)fenil]borónico en 2,1 ml de dioxano y 381 mg (1,17 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 110 °C durante 10 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM / etanol 0 % - 30 %) para dar 150 mg (0,03 mmol) del producto deseado, que contenía impurezas minoritarias, y que se usó sin purificaciones adicionales.

10 **Etapa b:**

N-[etil(4-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)-λ⁴-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida

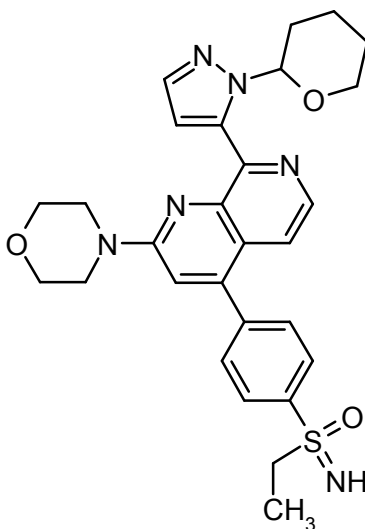


15 En una atmósfera de argón, se añadió una solución de 49 mg (0,43 mmol) de 2,2,2-trifluoroacetamida en 0,16 ml de THF por goteo a una solución de 27 mg (0,29 mmol) de *terc*-butóxido de sodio en 0,23 ml de THF, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. Después, se añadió una solución recién preparada de 53 mg (0,19 mmol) de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina en 0,23 ml de THF por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. Después la mezcla se agitó durante 10 minutos a 10 °C. Finalmente, se añadió una solución de 145 mg (0,29 mmol) de 4-[4-(etilsulfanil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en 0,23 ml de THF por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó durante 90 minutos a 10 °C y después a temperatura ambiente durante la noche. El lote se diluyó con 0,6 ml de tolueno en enfriamiento y se añadió una solución acuosa de 36 mg (0,29 mmol) de sulfito de sodio en 1,1 ml de agua de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 15 °C. El lote se extrajo

tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio, se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar 33 mg del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,42 (3H), 1,61 (5H), 2,12 (2H), 2,59 (1H), 3,39 (2H), 3,48 (1H), 3,79 (6H), 3,98 (1H), 6,10 (1H), 7,00 (1H), 7,08 (1H), 7,37 (1H), 7,75 (3H), 7,97 (2H), 8,43 (1H).

Etapa c:

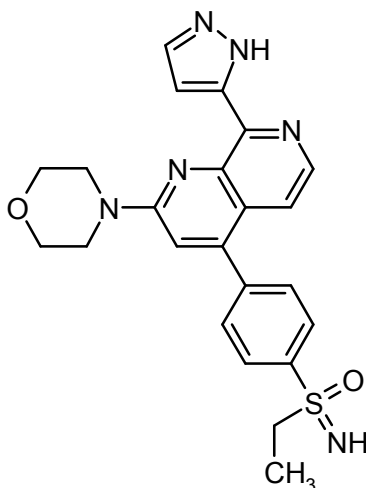
4-[4-(S-etilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Se disolvieron 33 mg (0,054 mmol) de N-[etil(4-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)-λ⁴-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida en 1,05 ml de metanol. A esta solución se le añadieron 0,37 ml de agua. El pH se ajustó a 10,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25 %). Se añadieron 28 mg (0,046 mmol) de Oxone® y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron otros 28 mg (0,046 mmol) de Oxone®. El pH se ajustó a 10,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25 %). El lote se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El pH se ajustó a 10,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25 %) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El lote se filtró y el material filtrado se ajustó a pH 6-7 por medio de la adición de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 N. La mezcla se diluyó con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de sulfito de sodio (10 %), se filtró usando un filtro Whatman, y se concentró para dar 25 mg de producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Etapa d:

4-[4-(S-etilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Se añadieron 0,05 ml (0,11 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 25 mg de 4-[4-(S-etilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto en

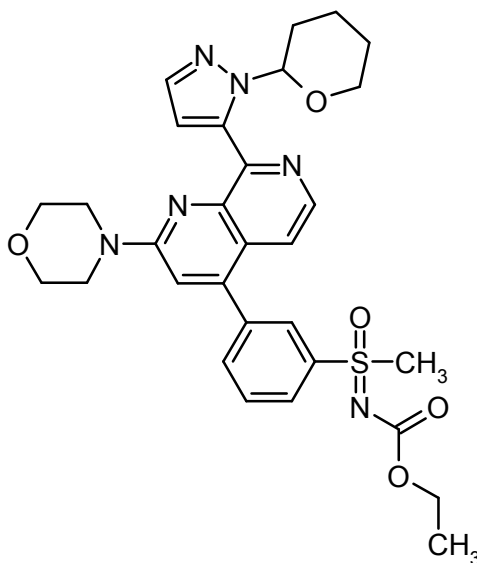
0,22 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,15 (3H), 3,22 (2H), 3,81 (8H), 4,34 (1H), 7,36 (1H), 7,44 (1H), 7,56 (1H), 7,65 (1H), 7,81 (2H), 8,08 (2H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

Ejemplo 13

3-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida

Etapa a:

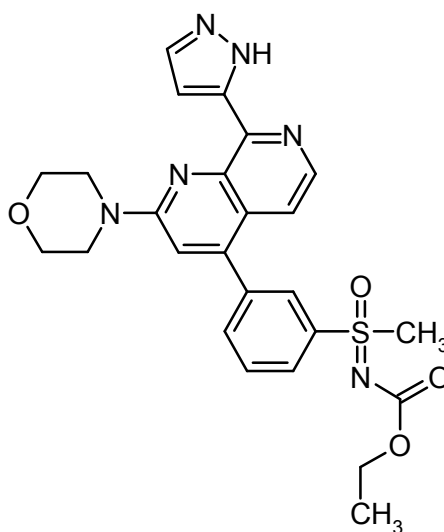
10 3-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida



15 En argón, se añadieron 48 mg (0,06 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 761 mg (2,34 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 300 mg (0,58 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 413 mg (1,17 mmol) de pinacol éster en 7,5 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (25 g, 30 μm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 270 mg (78 % del rendimiento teórico) de 3-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida como un aceite de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 591,3, T_r = 3,42 min.

Etapa b:

3-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida



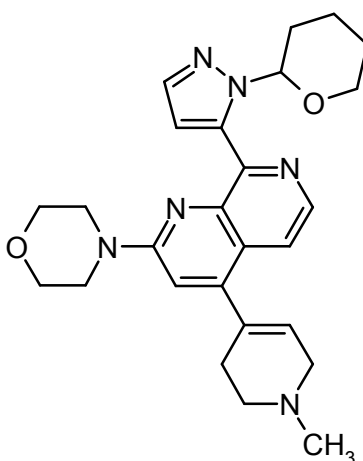
Se disolvieron 260 mg (0,44 mmol) de 3-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-N-etoxicarbonil-S-metilsulfoximida en 10 ml de etanol, y se añadieron 5 ml de (10 mmol) de ácido clorhídrico 2 N. Después de 1 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El etanol se destiló a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (25 g, 30 μ m); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 160 mg (72 % del rendimiento teórico) de 3-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-N-etoxicarbonil-S-metilsulfoximida como un sólido de color amarillo. p.f. 115-117 °C. RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,09-1,13 (3H), 3,57 (3H), 3,81 (8H), 3,98-4,00 (2H), 7,34-7,35 (1H), 7,42 (1H), 7,56 (1H), 7,65 (1H), 7,91-7,96 (1H), 7,98-7,99 (1H), 8,10-8,33 (2H), 8,33-8,34 (1H), 13,40 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H] $^+$ = 507,3, T_r = 2,93 min.

Ejemplo 14

4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

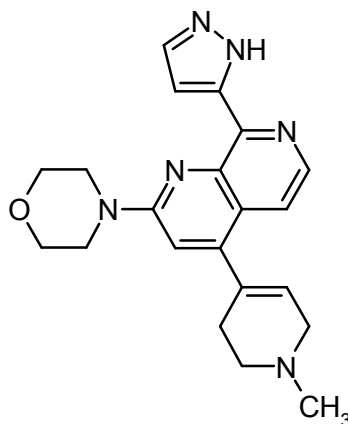
15 Etapa a:

4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



20 En argón, se añadieron 12 mg (0,015 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) a una mezcla de 75 mg (0,15 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 65 mg (0,29 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en 1,1 ml de dioxano y 190 mg (0,58 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 110 °C durante 150 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el producto en bruto (142 mg) se usó sin purificación adicional.

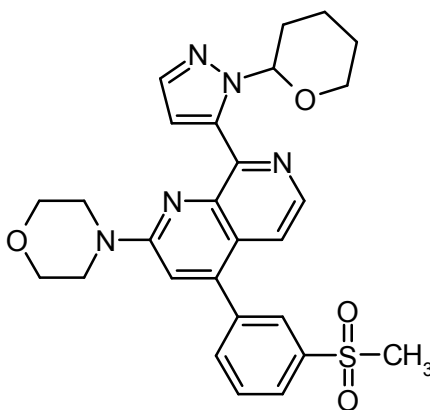
25

Etapa b:**4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

5 Se añadieron 0,36 ml (0,71 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 142 mg de 4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto en 1,4 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 22 mg (0,06 mmol) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2,51 (3H), 2,59 (2H), 2,78 (2H), 3,23 (2H), 3,76 (4H), 3,96 (4H), 5,89 (1H), 7,07 (1H), 7,31 (1H), 7,57 (1H), 7,73 (1H), 8,43 (1H), 12,99 (1H).

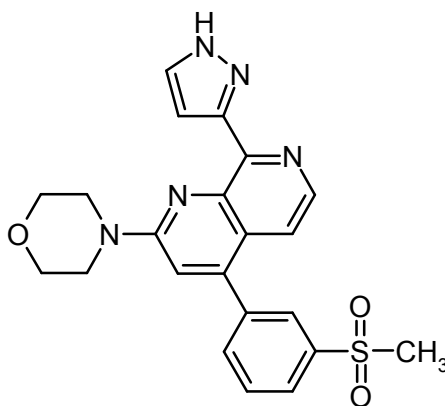
Ejemplo 15**4-(3-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina****Etapa a:**

15 **4-(3-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina**



20 En argón, se añadieron 24 mg (0,03 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 381 mg (1,17 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 165 mg (0,58 mmol) de 2-(3-metansulfonilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano en 5,0 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (25 g, 30 μm); cloroformo/metanol 95:5 (100 ml)]. Esto dio 80 mg (53 % del rendimiento teórico) de 4-(3-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 520,3, T_r = 3,33 min.

Etapa b:**4-(3-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina**



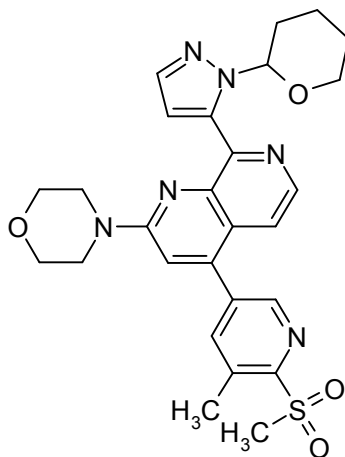
Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se añadieron a 80 mg (0,15 mmol) de 4-(3-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, el ácido trifluoroacético se destiló y el residuo se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 μ m); cloroformo/metanol 90:10 (100 ml)]. Esto dio 30 mg (45 % del rendimiento teórico) de 4-(3-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. p.f. 255-257 °C. RMN 1 H (400 MHz, DMSO, δ ppm): 3,30 (3H), 3,81 (8H), 7,36 (1H), 7,43 (1H), 7,56 (1H), 7,64 (1H), 7,86-7,95 (2H), 8,10-8,13 (2H), 8,35 (1H), 13,41 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H] $^+$ = 436,2, T $_r$ = 2,80 min.

Ejemplo 16

4-[5-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

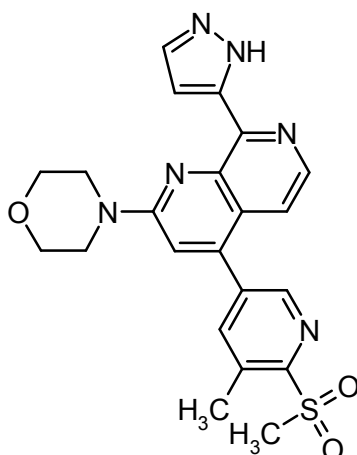
15 **4-[5-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



En argón, se añadieron 16 mg (0,019 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) a una mezcla de 100 mg (0,20 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 116 mg (0,39 mmol) de 3-metil-2-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en 1,4 ml de dioxano y 254 mg (0,78 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un horno de microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el producto en bruto (119 mg) se usó sin purificación adicional.

Etapa b:

25 **4-[5-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**



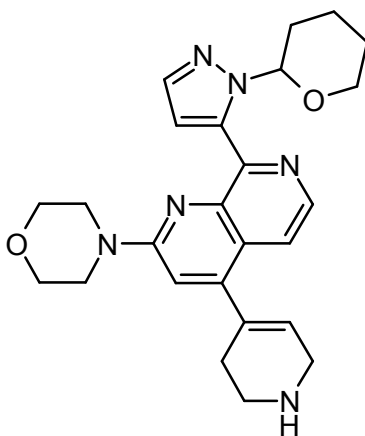
5 Se añadieron 0,22 ml (0,45 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 119 mg de 4-[5-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto en 1,0 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 7 mg (0,016 mmol) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,73 (3H), 3,48 (3H), 3,81 (8H), 7,41 (2H), 7,66 (2H), 8,22 (1H), 8,35 (1H), 8,73 (1H), 13,44 (1H).

10 Ejemplo 17

2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

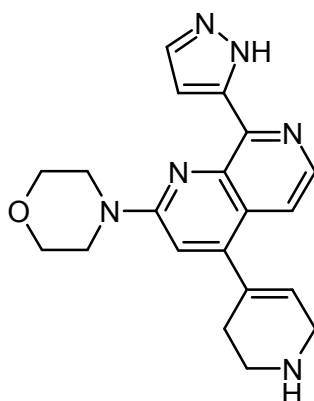
2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,7-naftiridina



15 En argón, se añadieron 12 mg (0,015 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) a una mezcla de 75 mg (0,15 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 71 mg (0,29 mmol) de clorhidrato de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1:1) en 1,1 ml de dioxano y 285 mg (0,88 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 110 °C durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 16 mg (0,04 mmol) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,76 (5H), 2,09 (2H), 2,52 (3H), 3,23 (2H), 3,47 (1H), 3,69 (5H), 3,83 (4H), 3,98 (1H), 5,93 (1H), 6,03 (1H), 6,95 (1H), 6,97 (1H), 7,64 (1H), 7,72 (1H), 8,43 (1H).

25 Etapa b:

2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,7-naftiridina



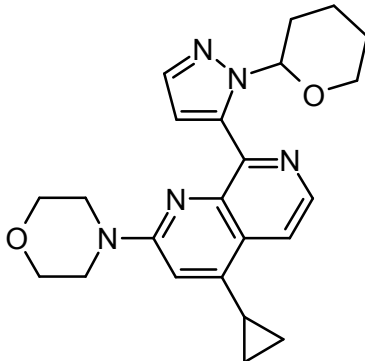
5 Se añadieron 0,04 ml (0,08 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 16 mg (0,036 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,7-naftiridina en 0,17 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar 11 mg (0,030 mmol) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,32 (2H), 2,98 (2H), 3,42 (2H), 3,67 (1H), 3,76 (8H), 5,90 (1H), 7,29 (1H), 7,36 (1H), 7,63 (1H), 7,67 (1H), 8,35 (1H), 13,30 (1H).

Ejemplo 18

10 **4-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina**

Etapa a:

4-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

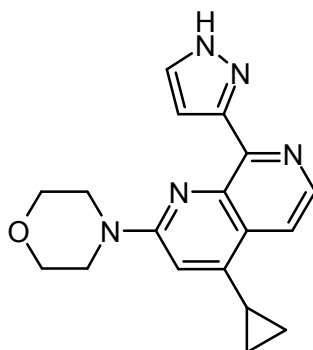


15 En argón, se añadieron 80 mg (0,1 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 635 mg (2,0 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 250 mg (0,49 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 84 mg (0,97 mmol) de 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano en 5 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 4 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (40 g, 30 μm); cloroformo/metanol (1:1, 100 ml)]. Esto dio 150 mg (76 % del rendimiento teórico) de 4-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 406,3, T_r = 3,53 min.

20

Etapa b:

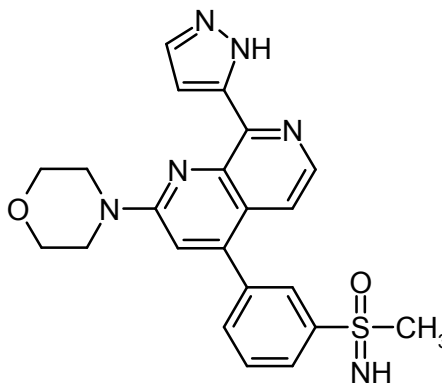
4-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se añadieron a 150 mg (0,37 mmol) de 4-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Después de 1 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se destiló a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. Se añadieron 5 ml de metanol al residuo, y precipitó un sólido. Éste se retiró por filtración y se secó. Esto dio 30 mg (25 % del rendimiento teórico) de 4-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. p.f. 211-214 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 0,92-0,96 (2H), 1,10-1,14 (2H), 2,42-2,44 (1H), 3,72-3,73 (4H), 3,77-3,78 (4H), 7,08 (1H), 7,36 (1H), 7,61 (1H), 7,99-8,00 (1H), 8,40-8,42 (1H), 13,34 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 322,3, T_r = 2,68 min.

Ejemplo 19

3-[(2-(morfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-S-metilsulfoximida



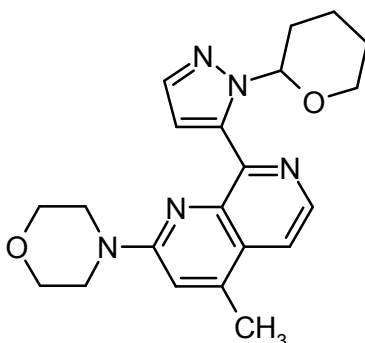
Se suspendieron 120 mg (0,24 mmol) de 3-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-S-metilsulfoximida en 8 ml de metóxido de sodio (33 %), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. Para el tratamiento posterior, se añadieron 20 ml de agua y la mezcla después se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró. Esto dio 100 mg (97 % del rendimiento teórico) de 3-[(2-(morfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-S-metilsulfoximida como un sólido de color amarillo. p.f. 227-229 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ [ppm] = 3,22 (3H), 3,79-3,81 (4H), 3,94-3,96 (4H), 7,20 (1H), 7,30-7,32 (1H), 7,35-7,36 (1H), 7,73-7,76 (3H), 8,18-8,20 (2H), 8,40-8,41 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 435,3, T_r = 2,63 min.

Ejemplo 20

clorhidrato de 4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Etapa a:

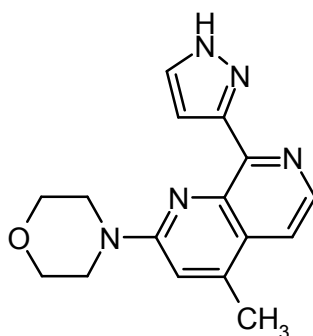
4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina



5 En argón, se añadieron 91 mg (0,11 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 241 mg (0,74 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 190 mg (0,37 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 44 mg (0,74 mmol) de ácido metilborónico en 2,5 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (40 g, 30 µm); cloroformo/metanol (95:5, 100 ml)]. Esto dio 120 mg (86 % del rendimiento teórico) de 4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 380,3, T_r = 3,23 min.

10 **Etapa b:**

4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

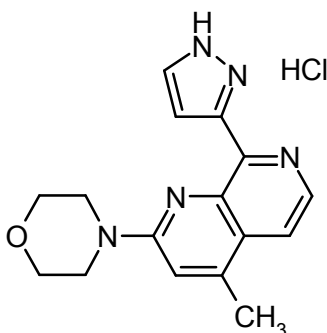


15 Una gota de agua y 2 ml de (26 mmol) de ácido trifluoroacético se añadieron a 120 mg (0,32 mmol) de 4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Después de 1 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se destiló a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 µm); cloroformo (100 ml)]. Esto dio 45 mg (48 % del rendimiento teórico) de 4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. Después de exponerse brevemente al aire, el sólido se decoloró. Por este motivo, el compuesto se convirtió al clorhidrato correspondiente. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 296,3, T_r = 2,53 min.

20

Etapa c:

clorhidrato de 4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



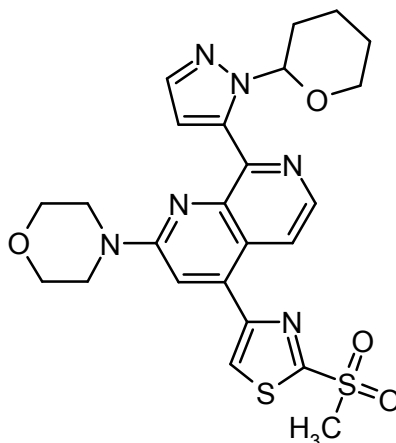
Se disolvieron 45 mg (0,15 mmol) de 4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina en 4,0 ml de 2-butanol, y se añadieron 58 μ l (0,46 mmol) de trimetilclorosilano. La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se retiró por filtración y después se secó. Esto dio 45 mg (89 % del rendimiento teórico) de clorhidrato de 4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. p.f. 164-166 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO, δ ppm): 2,69 (3H), 3,81-3,86 (8H), 7,55 (1H), 7,82 (1H), 8,11-8,14 (2H), 8,38 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 296,3, T_r = 2,51 min.

Ejemplo 21

4-[2-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

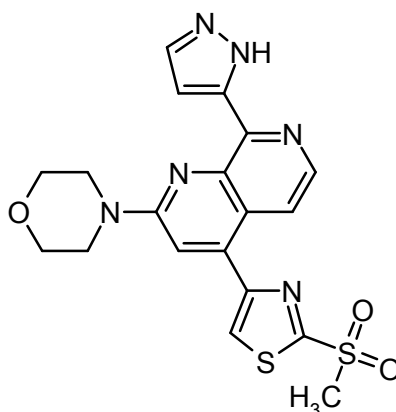
10 4-[2-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



En argón, se añadieron 16 mg (0,019 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) a una mezcla de 100 mg (0,20 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 113 mg (0,39 mmol) de 2-(metilsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol en 1,4 ml de dioxano y 254 mg (0,78 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el producto en bruto (263 mg) se usó sin purificación adicional.

Etapa b:

20 4-[2-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Se añadieron 0,58 ml (1,15 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 263 mg de 4-[2-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto en 2,3 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 3 mg (0,007 mmol) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,61 (3H), 3,82 (8H), 7,41 (1H), 7,66 (1H), 7,82 (1H), 7,95 (1H), 8,41 (1H), 8,82

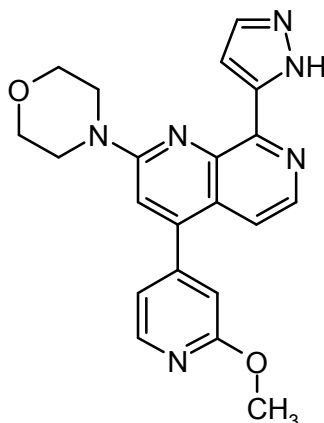
(1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 22

4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2(1H)-ona

Etapa a:

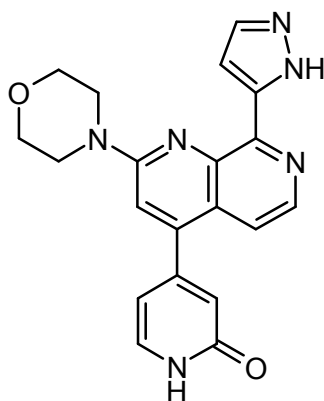
5 4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una mezcla de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo (320 mg, 0,21 mmol), ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (94 mg, 0,62 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (14 mg, 0,021 mmol), carbonato de cesio (235 mg, 0,72 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente en el microondas a 100 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución de HCl conc. (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a 50 °C durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite (1 cm). El Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml) y metanol (20 ml). El material filtrado se secó sobre Na₂SO₄, el disolvente se retiró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un producto en bruto y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15 Etapa b:

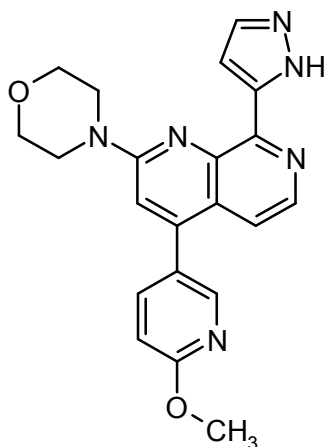
4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2(1H)-ona



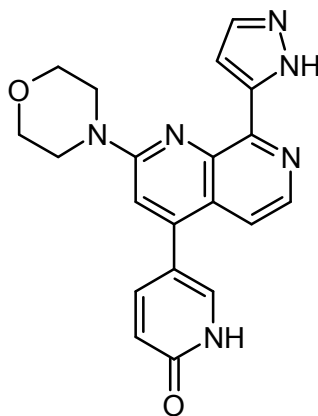
Se añadió 4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina en bruto (1,882 g, pureza de aproximadamente el 10 %) a una solución de HBr en ácido acético concentrado (2 ml) y ácido acético (15 ml) y se agitó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a ta, se añadió diclorometano (30 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto (188 mg) se purificó mediante cromatografía HPLC (condiciones ácidas). El compuesto del título se obtuvo con un 1 % de rendimiento (1,6 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,80 (8H), 6,33 (1H), 6,50 (1H), 7,41-7,66 (5H), 8,36 (1H), 11,89 (1H), 13,44 (1H).

Ejemplo 23

5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2(1H)-ona

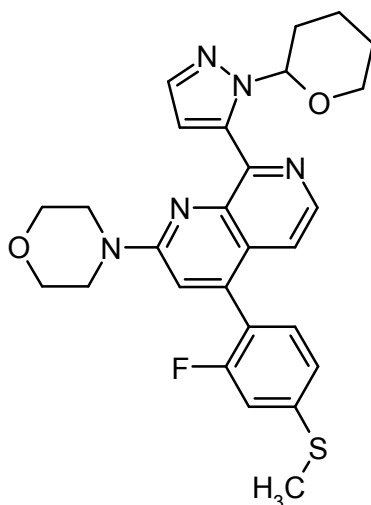
Etapa a:**4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

- 5 Una mezcla de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo (605 mg, 0,39 mmol), ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (178 mg, 1,17 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (27 mg, 0,039 mmol), carbonato de cesio (443 mg, 1,36 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente en el microondas a 100 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución de HCl conc. (10 ml) y la reacción se agitó a ta durante 16 horas y a 50 °C durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite (1 cm). El Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml) y metanol (20 ml). El material filtrado se secó sobre Na₂SO₄, el disolvente se retiró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un producto en bruto y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa b:**5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2(1H)-ona**

- 15 Se añadió 4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina en bruto (1,344 g, pureza aproximadamente del 10 %) a una solución de HBr en ácido acético concentrado (2 ml) y ácido acético (15 ml) y se agitó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a ta, se añadieron diclorometano (30 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto (188 mg) se purificó mediante cromatografía HPLC (condiciones ácidas). El compuesto del título se obtuvo con 2 % de rendimiento (2,3 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,79 (8H), 6,51 (1H), 7,40 (1H), 7,48 (1H), 7,51 (1H), 7,64-7,70 (3H), 8,36 (1H), 12,10 (1H), 13,40 (1H).

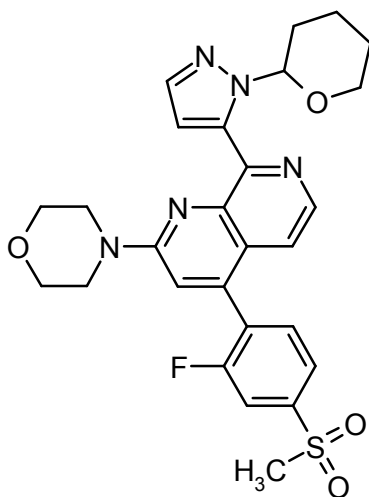
Ejemplo 24**4-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina****Etapa a:****4-[2-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



5 En argón, se añadieron 24 mg (0,029 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) a una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 108 mg (0,58 mmol) de ácido [2-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]borónico en 2,1 ml de dioxano y 381 mg (1,17 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo 20 % - 70 %) para dar 126 mg (0,25 mmol) del producto deseado.

Etapas b:

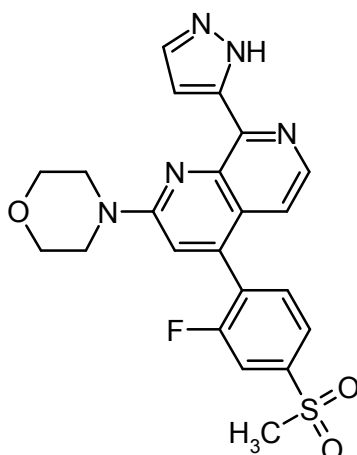
10 **4-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



15 En argón, se añadieron 2 mg (0,006 mmol) de perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) y 14 mg (0,127 mmol) de N-óxido de N-metilmorfolina (NMO) a una solución de 64 mg (0,127 mmol) de 4-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en 1,4 ml de DCM y 1,4 ml de acetonitrilo a 0 °C. La mezcla se agitó durante 4 horas a 0 °C. Se añadieron otros 14 mg (0,127 mmol) de N-óxido de N-metilmorfolina (NMO) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 7 horas y después durante 40 minutos a 10 °C. Finalmente, el lote se concentró para dar 81 mg de producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Etapas c:

4-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



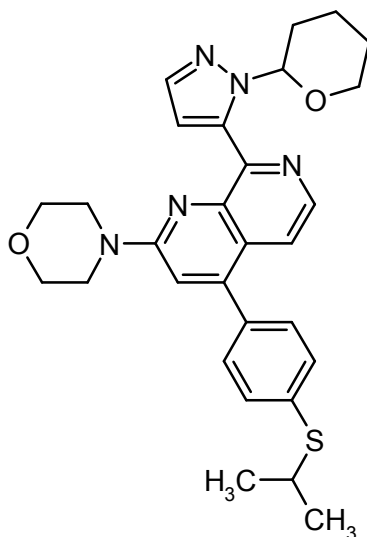
Se añadieron 0,17 ml (0,35 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 81 mg de 4-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto en 0,7 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 18 mg (0,04 mmol) del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,40 (3H), 3,80 (8H), 7,20 (1H), 7,44 (1H), 7,70 (2H), 7,88 (1H), 8,00 (1H), 8,06 (1H), 8,33 (1H), 13,55 (1H).

10 Ejemplo 25

2-(morfolin-4-il)-4-[4-[S-(propan-2-il)sulfonimidoil]fenil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

2-(morfolin-4-il)-4-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

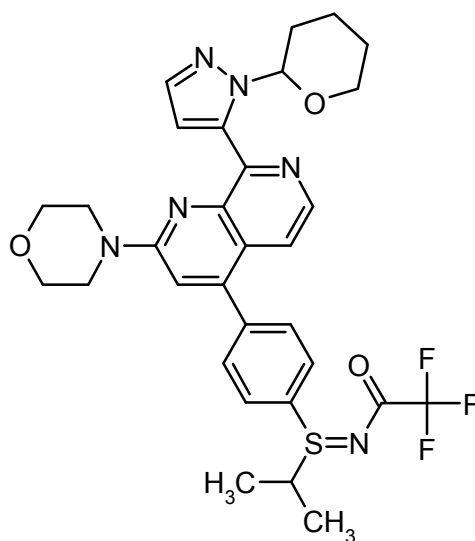


15 En argón, se añadieron 16 mg (0,019 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) a una mezcla de 100 mg (0,20 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 76 mg (0,39 mmol) de ácido [4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]borónico en 1,4 ml de dioxano y 253 mg (0,78 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo 20 % - 80 %) para dar 74 mg (0,14 mmol) del producto deseado, que contenía impurezas minoritarias, y que se usó sin purificaciones adicionales.

20

Etapa b:

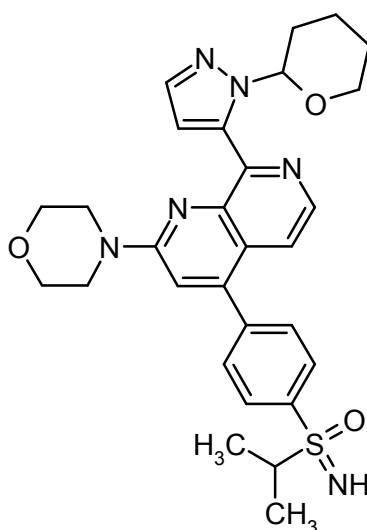
2,2,2-trifluoro-N-[(4-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)(propan-2-il)-λ⁴-sulfaniliden]acetamida



5 En una atmósfera de argón, se añadió una solución de 39 mg (0,35 mmol) de 2,2,2-trifluoroacetamida en 0,13 ml de THF por goteo a una solución de 22 mg (0,23 mmol) de *tert*-butóxido de sodio en 0,19 ml de THF, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. Después, se añadió una solución recién preparada de 43 mg (0,15 mmol) de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en 0,19 ml de THF por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. Después la mezcla se agitó durante 10 minutos a 10 °C. Finalmente, se añadió una solución de 120 mg (0,23 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-4-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en 0,23 ml de THF por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó durante 80 minutos a 10 °C y después a temperatura ambiente durante la noche. El lote se diluyó con 0,5 ml de tolueno en enfriamiento y se añadió una solución acuosa de 29 mg (0,23 mmol) de sulfito de sodio en 0,9 ml de agua de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 15 °C. El lote se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio, se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar 28 mg del producto deseado que contenía impurezas minoritarias.

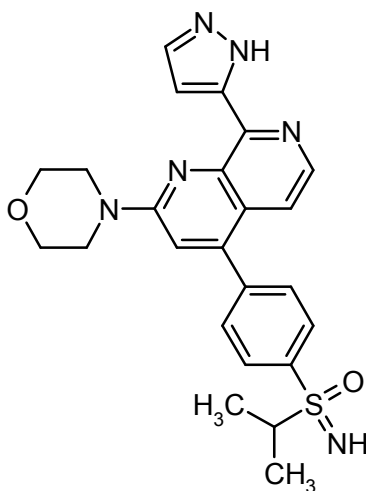
Etapas c:

20 **4-[4-(S-isopropilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



Se disolvieron 28 mg (0,035 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-[(4-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)(propan-2-il)-λ⁴-sulfaniliden]acetamida en 0,87 ml de metanol. A esta solución se

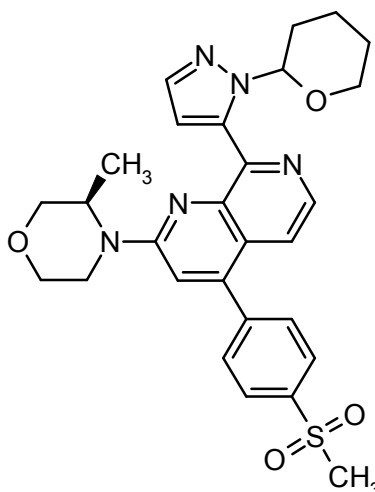
añadieron 0,31 ml de agua. El pH se ajustó a 10,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25 %). Se añadieron 23 mg (0,038 mmol) de Oxone® y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron otros 23 mg (0,038 mmol) de Oxone®. El pH se ajustó a 10,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25 %). El lote se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El pH se ajustó a 10,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25 %) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El lote se filtró y el material filtrado se ajustó a pH 6-7 por medio de la adición de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 N. La mezcla se diluyó con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de sulfito de sodio (10 %), se filtró usando un filtro Whatman, y se concentró para dar 21 mg de producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Etapas d:**2-(morfolin-4-il)-4-{4-[S-(propan-2-il)sulfonimidoil]fenil}-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

Se añadieron 0,04 ml (0,11 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 21 mg de 2-(morfolin-4-il)-4-{4-[S-(propan-2-il)sulfonimidoil]fenil}-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto en 0,18 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 4 mg (0,01 mmol) del producto deseado, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (6H), 3,35 (1H), 3,81 (8H), 4,30 (1H), 7,36 (1H), 7,44 (1H), 7,57 (1H), 7,65 (1H), 7,82 (2H), 8,05 (2H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

Ejemplo 26**4-(4-metansulfonilfenil)-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina****Etapas a:**

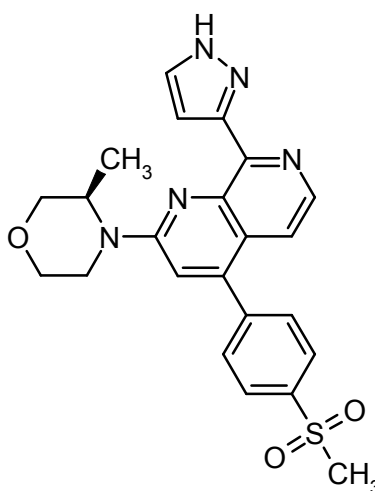
4-(4-metansulfonilfenil)-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina



En argón, se pesaron 120 mg (227 μ mol) de trifluorometansulfonato de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo, 76 mg (0,38 mmol) de ácido 4-(metansulfonyl)fenilborónico, 18 mg (22,7 μ mol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) x diclorometano y 296 mg (0,91 mmol) de carbonato de cesio y se disolvieron en 1,5 ml de 1,4-dioxano absoluto. La mezcla se desgasificó tres veces y se agitó a 90 °C durante 2 h. El avance de la reacción se monitoreó mediante CL/EM. Debido a que se observó una conversión incompleta, se añadieron otros 52 mg de ácido 4-(metansulfonyl)fenilborónico, 18 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) x diclorometano y 296 mg de carbonato de cesio a la solución de la reacción y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. A presión reducida, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (40 g, 50 μ m); diclorometano/metanol 98:2 a 95:5]. Se obtuvieron 79 mg (65 % del rendimiento teórico) de 4-(4-metansulfonylfenil)-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,34 (3H), 1,48-1,74 (3H), 2,08-2,11 (2H), 2,56 (1H), 3,19 (3H), 3,34 (1H), 3,46 (1H), 3,59 (1H), 3,71-3,84 (3H), 3,94 (1H), 4,02-4,24 (2H), 4,44 (1H), 6,08 (1H), 6,98 (1H), 7,01 (1H), 7,69-7,72 (3H), 8,14 (2H), 8,40 (1H). CL-EM (procedimiento 1): T_r = 3,46 min; EM (IEN/APCIpos) m/z = 534,3 [M+H]⁺.

Etapa b:

4-(4-metansulfonylfenil)-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Se disolvieron 79 mg (0,15 mmol) de 4-(4-metansulfonylfenil)-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina en 5 ml de metanol, se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 2 N (2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de 1 h, el análisis por CL/EM mostró la retirada completa del grupo protector. El metanol se retiró a presión reducida y el residuo se ajustó a pH = 7 usando solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo cinco veces con 10 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se lavó dos veces con 4 ml de metanol en cada caso, se retiró por filtración y se secó. Esto dio 44 mg (66 % del rendimiento teórico) de 4-(4-metansulfonylfenil)-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. RMN 1 H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,31 (3H), 3,33 (3H), 3,32-3,40 (1H), 3,57 (1H),

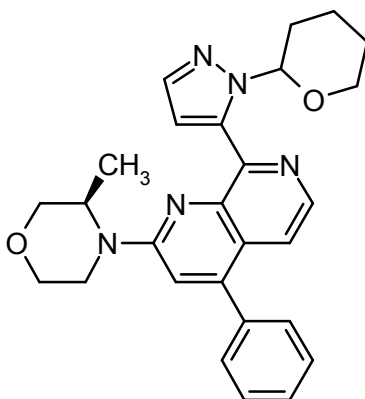
3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,24 (1H), 4,66 (1H), 7,35 (1H), 7,43 (1H), 7,50 (1H), 7,61 (1H), 7,87 (2H), 8,13 (2H), 8,33 (1H), 13,4 (1H). CL-EM (procedimiento 1): $T_r = 2,88$ min; EM (IEN/APCIpos) $m/z = 450,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 27

2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-4-fenil-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

5 **Etapa a:**

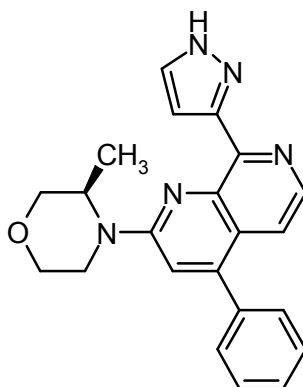
2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-4-fenil-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina



10 En argón, se pesaron 120 mg (227 μ mol) de trifluorometansulfonato de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo, 46 mg (0,38 mmol) de ácido bencenborónico, 18 mg (0,0227 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) x diclorometano y 296 mg (0,91 mmol) de carbonato de cesio y se disolvieron en 1,5 ml de 1,4-dioxano absoluto. La mezcla se desgasificó tres veces y se agitó a 90 °C durante 1 h. El avance de la reacción se monitoreó mediante CL/EM. La mezcla se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (40 g, 50 μ m); diclorometano/metanol 98:2 a 95:5]. Esto dio 90 mg (87 % del rendimiento teórico) de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-4-fenil-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. RMN 1 H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,33 (3H), 1,48-1,51 (1H), 1,62-1,77 (2H), 2,07-2,10 (2H), 2,56 (1H), 3,32 (1H), 3,46 (1H), 3,58 (1H), 3,69-3,83 (2H), 3,94-3,98 (1H), 4,03-4,52 (3H), 6,05 (1H), 6,97 (1H), 7,02 (1H), 7,47-7,56 (6H), 7,71 (1H), 8,38 (1H). CL-EM (procedimiento 1): $T_r = 3,89$ min; EM (IEN/APCIpos) $m/z = 456,3$ $[M+H]^+$.

Etapa b:

20 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-4-fenil-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



25 Se disolvieron 90 mg (0,20 mmol) de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-4-fenil-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina en 5 ml de metanol, se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 2 N (2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de 1 h, el análisis por CL/EM mostró la retirada completa del grupo protector. El metanol se retiró a presión reducida y el residuo se ajustó a pH = 7 usando solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo cinco veces con 10 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía dos veces [gel de sílice 60 (25 g, 30 μ m); diclorometano/metanol 96:4]. Esto dio 52 mg (71 % del rendimiento teórico) de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-4-fenil-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color naranja. RMN 1 H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,46 (3H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,84-3,94 (2H), 4,04

30

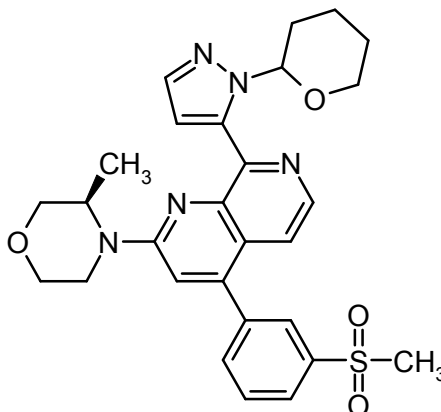
(1H), 4,17 (1H), 4,46 (1H), 7,14 (1H), 7,32 (1H), 7,43 (1H), 7,47-7,58 (5H), 7,72 (1H), 8,38 (1H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13,6, 40,6, 48,6, 66,7, 71,1, 106,3, 113,5, 117,8, 126,9, 120,8, 129,0, 129,2, 137,2, 140,1, 140,4, 140,5, 143,0, 144,7, 149,9, 156,8. CL-EM (procedimiento 1): T_r = 3,32 min; EM (IEN/APCIpos) m/z = 372,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 28

5 4-(3-metansulfonilfenil)-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Etapa a:

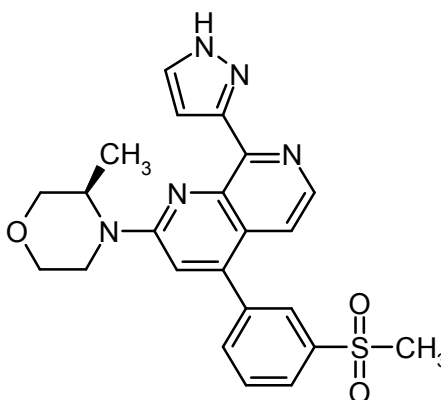
4-(3-metansulfonilfenil)-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina



10 En argón, se pesaron 120 mg (227 μmol) de trifluorometansulfonato de 2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo, 76 mg (0,38 mmol) de ácido 3-(metansulfonil)fenilborónico, 18 mg (22,7 μmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) x diclorometano y 296 mg (0,91 mmol) de carbonato de cesio y se disolvieron en 1,5 ml de 1,4-dioxano absoluto. La mezcla se desgasificó tres veces y se agitó a 90 °C durante 90 min. El avance de la reacción se monitoreó mediante CL/EM. A presión reducida, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (25 g, 30 μm); diclorometano/metanol 98:2]. Esto dio 72 mg (60 % del rendimiento teórico) de 4-(3-metansulfonilfenil)-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,32-1,37 (3H), 1,49-1,69 (1H), 1,69 (2H), 2,09 (2H), 2,55 (1H), 2,68 (3H), 3,27-3,39 (1H), 3,47 (1H), 3,59 (1H); 3,77 (2H), 3,94-4,48 (4H), 6,10 (1H), 6,93-6,95 (1H), 7,02-7,08 (1H), 7,20-7,25 (1H), 7,42 (1H), 7,71-7,79 (3H), 8,32-8,35 (2H). CL-EM (procedimiento 1): T_r = 3,43 min; EM (IEN/APCIpos) m/z = 534,3 [M+H]⁺.

Etapa b:

4-(3-metansulfonilfenil)-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



25 Se disolvieron 72 mg (0,13 mmol) de 4-(3-metansulfonilfenil)-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina en 5 ml de metanol, se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 2 N (2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de 1 h, el análisis por CL/EM mostró la retirada completa del grupo protector. El metanol se retiró a presión reducida y el residuo se ajustó a pH = 7 usando solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo cinco veces con 10 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida a sequedad. El

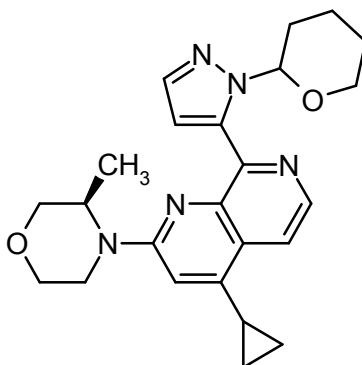
residuo se sometió a cromatografía dos veces [gel de sílice 60 (25 g, 30 μ m); diclorometano/metanol 96:4]. Esto dio 37 mg (61 % del rendimiento teórico) de 4-(3-metansulfonilfenil)-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color naranja. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,46 (3H), 2,66 (3H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,83-3,92 (2H), 4,04-4,20 (2H), 4,39 (1H), 6,91 (1H), 7,33-7,37 (2H), 7,42 (1H), 7,73-7,80 (3H), 8,33 (2H). CL-EM (procedimiento 1): T_r = 2,80 min; EM (IEN/APCIpos) m/z = 450,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 29

4-ciclopropil-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Etapa a:

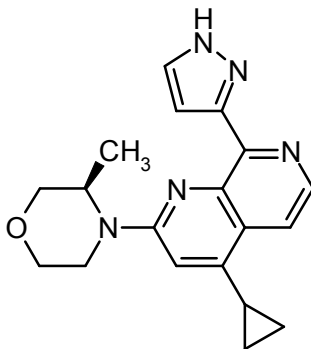
4-ciclopropil-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina



En argón, se añadieron 82 mg (0,1 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) y 652 mg (2,0 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 264 mg (0,5 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 86 mg (1 mmol) de 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano en 5 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 110 $^\circ\text{C}$ durante 4 h. Sin tratamiento posterior, la mezcla se sometió a cromatografía directamente [Puri-Flash, gel de sílice 60 (25 g, 30 μ m); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 100 mg (48 % del rendimiento teórico) de 4-ciclopropil-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. RMN ^{13}C (101 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-}d_6$): δ [ppm] = 6,9, 7,0, 12,5, 13,5, 22,8, 25,0, 30,0, 39,4, 39,7, 47,1, 47,7, 66,9, 67,0, 67,6, 71,1, 84,8, 108,8, 110,2, 116,6, 128,0, 128,1, 138,5, 138,6, 139,0, 139,1, 140,3, 141,7, 148,2, 149,6, 156,6, 156,7.

Etapa b:

4-ciclopropil-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Se disolvieron 100 mg (0,24 mmol) de 4-ciclopropil-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina en 5 ml de metanol, y se añadió 1 ml (2 mmol) de ácido clorhídrico 2 N. Después de 1 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El metanol se destiló a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía [Puri-Flash, gel de sílice 60 (12 g, 30 μ m); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 70 mg (88 % del rendimiento teórico) de 4-ciclopropil-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. p.f. 74-76 $^\circ\text{C}$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0,78-0,82 (2H), 1,14-1,17 (2H), 1,38-1,40 (3H), 2,24-2,28 (1H), 3,46-3,52 (1H), 3,64-3,71 (1H), 3,80-3,96

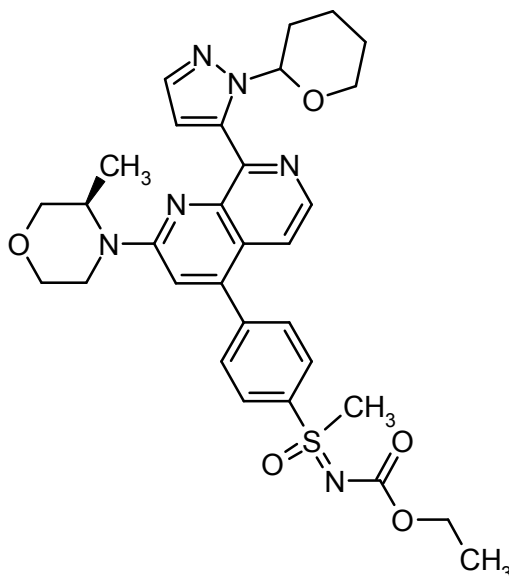
(3H), 4,11-4,15 (1H), 4,37-4,39 (1H), 6,86 (1H), 7,26-7,26 (1H), 7,68-7,69 (1H), 7,81-7,83 (1H), 8,44-8,45 (1H).

Ejemplo 30

4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*S*-metilsulfoximida

Etapa a:

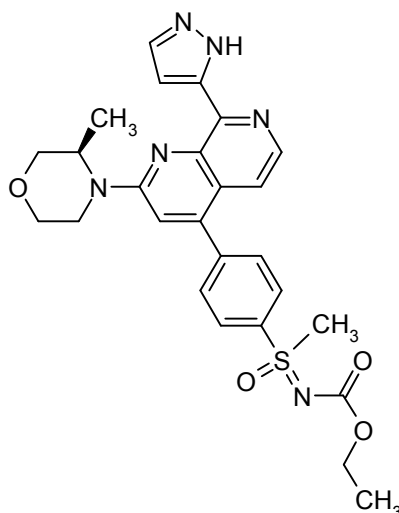
- 5 **4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida**



10 En argón, se añadieron 48 mg (0,06 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 761 mg (2,34 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 308 mg (0,58 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 413 mg (1,17 mmol) de pinacol éster en 7,5 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (25 g, 30 μm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 245 mg (69 % del rendimiento teórico) de 4-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida como una espuma de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 605,3, T_r = 3,52 min.

Etapa b:

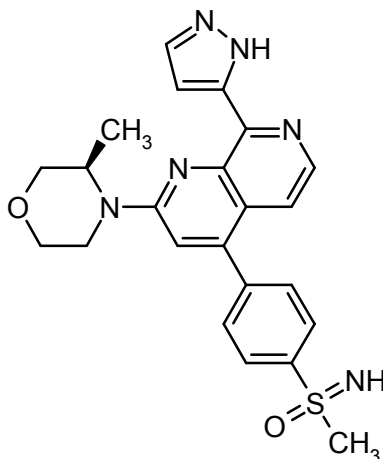
4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*(S)*-metilsulfoximida



- 5 Se disolvieron 240 mg (0,40 mmol) de 4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida en 10 ml de etanol, y se añadieron 4 ml de (8 mmol) de ácido clorhídrico 2 N. Después de 1 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El etanol se destiló a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. Esto dio 200 mg (97 % del rendimiento teórico) de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo como un sólido de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: $[M+H]^+$ = 521,3, T_r = 3,00 min.

Etapas c:

- 10 **4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*S*-metilsulfoximida**



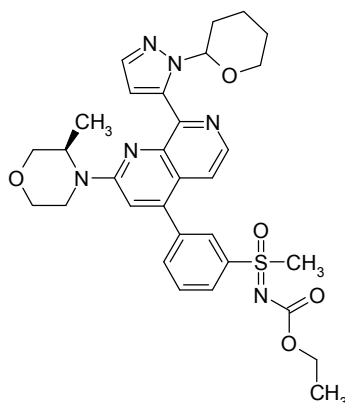
- 15 Se suspendieron 170 mg (0,33 mmol) de 4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*S*-metilsulfoximida en 5 ml de metóxido de sodio (33 %), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. Para el tratamiento posterior, se añadieron 20 ml de agua y la mezcla después se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido formado se trituroó con 5 ml de metanol, se retiró por filtración y se secó. Esto dio 88 mg (57 % del rendimiento teórico) de 4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*S*-metilsulfoximida como un sólido de color amarillo. p.f. 233-236 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,30-1,32 (3H), 3,17 (3H), 3,54 (1H), 3,55-3,57 (1H), 3,70-3,73 (1H), 3,81-3,84 (1H), 4,22-4,25 (1H), 4,35 (1H), 7,35-7,36 (1H), 7,42 (1H), 7,48 (1H), 7,65 (1H), 7,80-7,82 (2H), 8,12-8,14 (2H), 8,33-8,34 (1H), 13,40 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: $[M+H]^+$ = 449,3, T_r = 2,69 min.

Ejemplo 31

3-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*S*-metilsulfoximida

Etapas a:

- 25 **3-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida**

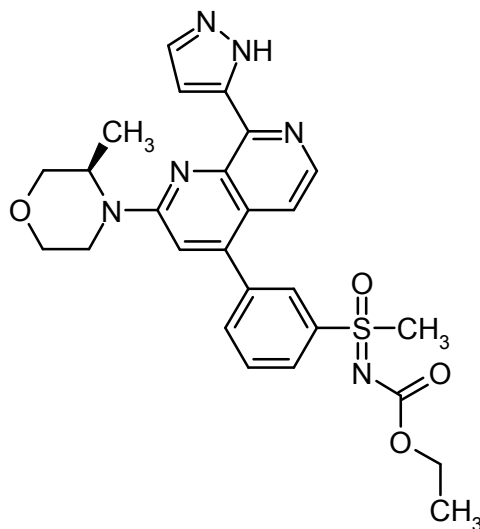


En argón, se añadieron 48 mg (0,06 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con

5 diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 761 mg (2,34 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 308 mg (0,58 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 413 mg (1,17 mmol) de pinacol éster en 7,5 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 289 mg (82 % del rendimiento teórico) de 3-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida como un aceite de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 605,3, T_r = 3,56 min.

Etapla b:

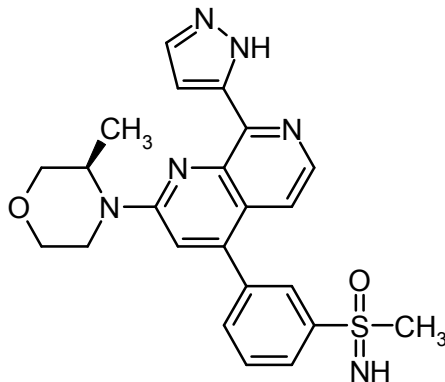
10 **4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida**



15 Se disolvieron 280 mg (0,46 mmol) de 3-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida en 10 ml de etanol, y se añadieron 4 ml de (10 mmol) de ácido clorhídrico 2 N. Después de 1 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El etanol se destiló a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 220 mg (91 % del rendimiento teórico) de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo como un sólido de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 521,3, T_r = 3,04 min.

Etapla c:

3-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*S*-metilsulfoximida



25 Se suspendieron 210 mg (0,40 mmol) de 4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida en 5 ml de metóxido de sodio (33 %), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. Para el tratamiento posterior, se añadieron 20 ml de agua y la mezcla después se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró. Esto dio 165 mg (91 % del rendimiento teórico) de 3-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-

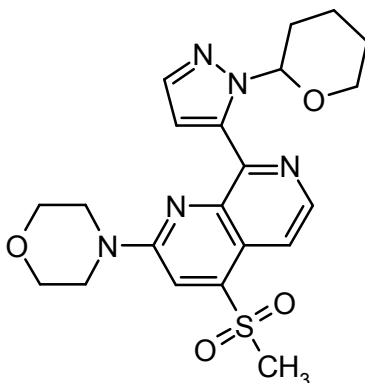
[1,7]naftiridin-4-il]fenil-S-metilsulfoximida como un sólido de color amarillo. p.f. 79-81 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,30-1,32 (3H), 3,18 (3H), 3,57-3,58 (1H), 3,71-3,75 (1H), 3,82-3,85 (1H), 4,03-4,06 (1H), 4,21-4,24 (1H), 4,34 (1H), 4,67-4,68 (1H), 7,35-7,36 (1H), 7,42 (1H), 7,48 (1H), 7,65 (1H), 7,80-7,82 (2H), 8,12-8,14 (2H), 8,33-8,34 (1H), 13,40 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 449,3, T_r = 2,69 min.

5 Ejemplo 32

4-metansulfonil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

Etapas a:

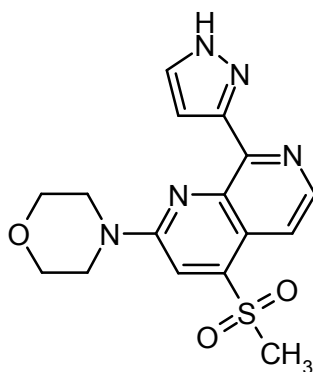
4-metansulfonil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina



10 Una solución de 500 mg (1,25 mmol) de 4-cloro-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina, 140 mg (1,38 mmol) de metansulfonato de sodio, 45 mg (0,13 mmol) de trifluorometansulfonato de cobre(II) y 29 mg (0,25 mmol) de (±)-*trans*-1,2-diaminociclohexano en 5 ml de dimetilsulfóxido se agitó a 100 °C durante 16 h. Se añadieron 20 ml de agua a la mezcla de reacción. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna [Puri-Flash, gel de sílice 60 (40 g, 30 μm), diclorometano/metanol 1:1 (300 ml)]. De esta manera, se obtuvo 4-metansulfonil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo con un rendimiento de 300 mg (54 % del rendimiento teórico). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 444,3, T_r = 3,24 min.

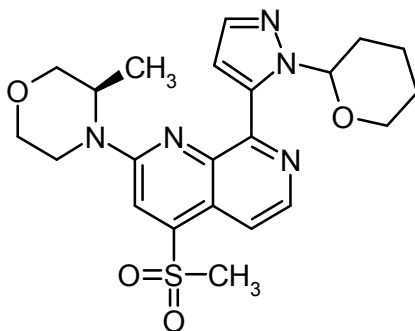
Etapas b:

4-metansulfonil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina



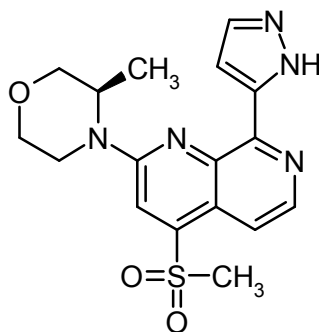
20 Se disolvieron 300 mg (0,67 mmol) de 4-metansulfonil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina en 5 ml de metanol, y se añadió 1 ml (4 mmol) de ácido clorhídrico 2 N. Después de 1 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El metanol se destiló a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El residuo sólido se trituró con 5 ml de metanol, se retiró por filtración y se secó. Esto dio 146 mg (60 % del rendimiento teórico) de 4-metansulfonil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. p.f. 271-273 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO, δ ppm): 3,48 (3H), 3,80 (8H), 7,35 (1H), 7,65 (1H), 7,93 (1H), 8,14-8,16 (1H), 8,49-8,50 (1H), 13,43 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 360,2, T_r = 2,78 min.

30

Ejemplo 33**2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(metilsulfonyl)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina****Etapas a:****2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(metilsulfonyl)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**

5

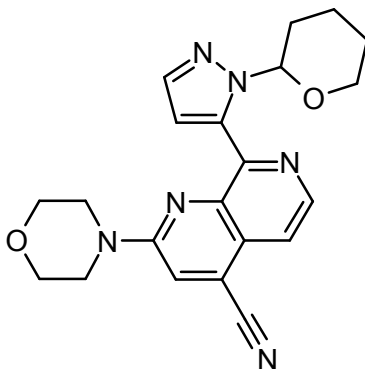
Se solubilizó 4-cloro-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina (50 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) en DMF (4 ml). Se añadió sal de sodio de ácido metansulfónico (25 mg, 0,24 mmol, 2 equiv.) y DMAP (1,5 mg, 0,012 mmol, 0,1 equiv.). La reacción se agitó durante 16 h a 120 °C. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente: hexano 100 % hasta EtOAc al 100 %). El producto deseado se obtuvo con un 74 % de rendimiento (46 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 1,24 (3H), 1,39 - 1,65 (3H), 1,89 - 2,03 (2H), 2,34 - 2,43 (1H), 3,20 - 3,29 (1H), 3,41 - 3,54 (5H), 3,58 - 3,73 (2H), 3,77 (1H), 3,94 - 4,01 (1H), 4,12 (1H), 4,45 - 4,56 (1H), 5,97 - 6,08 (1H), 6,89 (1H), 7,64 (1H), 7,84 (1H), 8,19 (1H), 8,54 (1H). CL-EM (Procedimiento 3): m/z: [M+H]⁺ = 458, T_r = 1,01 min.

Etapas b:**2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(metilsulfonyl)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

Se solubilizó 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(metilsulfonyl)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina (38 mg, 0,084 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) y H₂O (1 ml). Se añadió ácido fórmico (1 ml) y la reacción se agitó durante 2 h a ta. La mezcla después se detuvo con NaHCO₃ saturado y la fase acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente desde Hex al 100 % hasta EtOAc al 100 % hasta EtOAc/EtOH 8/2). El compuesto deseado se obtuvo con un 85 % de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 1,32 (3H), 3,36 - 3,46 (1H), 3,49 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,17 (1H), 4,57 - 4,66 (1H), 7,37 (1H), 7,63 - 7,66 (1H), 7,88 (1H), 8,14 (1H), 8,49 (1H), 13,46 (1H). CL-EM (Procedimiento 3): m/z: [M+H]⁺ = 374, T_r = 0,81 min.

Ejemplo 34**2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo****Etapas a:****2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo**

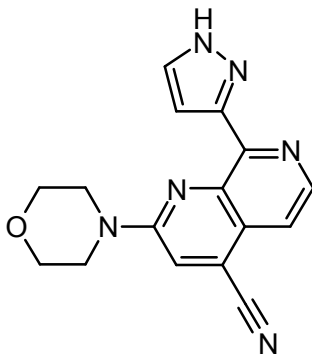
30



5 En argón, se añadieron 34 mg (0,029 mmol) de *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio(0) a una suspensión de 500 mg (0,97 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 43 mg (0,37 mmol) de cianuro de zinc en 5 ml de dimetilformamida absoluta. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 1 h. Se añadieron 30 ml de solución de bicarbonato de sodio a la mezcla. La fase acuosa se extrajo tres veces con 40 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El residuo se trituró con 10 ml de acetato de etilo, se retiró por filtración y después se secó. Esto dio 260 mg (68 % del rendimiento teórico) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo como un sólido incoloro. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 391,3, T_r = 3,44 min.

Etapa b:

2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo



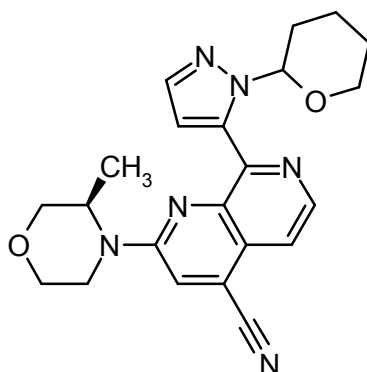
15 Una gota de agua y 2 ml (26 mmol) de ácido trifluoroacético se añadieron a 100 mg (0,26 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo. Después de 16 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se destiló a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El residuo se trituró con 5 ml de cloroformo, se retiró por filtración y después se secó. Esto dio 30 mg (38 % del rendimiento teórico) de 2-morfolin-4-il-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo como un sólido de color amarillo. p.f. 256-258 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,79 (8H), 7,36 (1H), 7,65-7,66 (1H), 7,68-7,69 (1H), 8,28 (1H), 8,49-8,51 (1H), 13,42 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 306,1, T_r = 2,93 min.

Ejemplo 35

2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo

25 **Etapa a:**

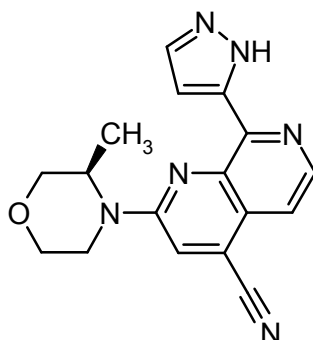
2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo



5 En argón, se añadieron 4 mg (0,004 mmol) de *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio(0) a una suspensión de 60 mg (0,114 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 14 mg (0,114 mmol) de cianuro de zinc en 2 ml de dimetilformamida absoluta. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 15 min. Para el tratamiento posterior, se añadió una mezcla de 25 ml de agua y 25 ml de solución de amoníaco al 50 % a la mezcla. El sólido precipitado se retiró por filtración con succión y se lavó con 10 ml de agua. El sólido después se secó a presión reducida. Se obtuvieron 35 mg (76 % del rendimiento teórico) de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo como un sólido de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 405,3, T_r = 3,53 min.

10 **Etapas b:**

2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(*-2H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo



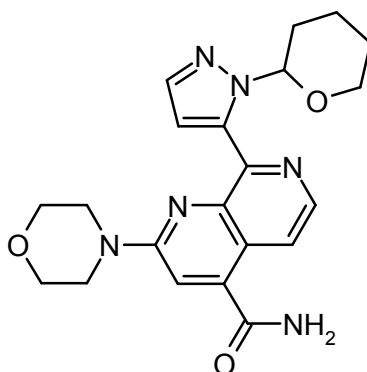
15 Se añadió 1 ml (2 mmol) de ácido clorhídrico 2 N a una solución de 35 mg (0,087 mmol) de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo en 2 ml de metanol. La solución se agitó a 50 °C durante 18 h. Después de 18 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El metanol se destiló a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. Precipitó un sólido; éste se separó y se lavó con 10 ml de agua. El sólido después se secó a presión reducida. Esto dio 18 mg (58 % del rendimiento teórico) de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(*-2H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo como un sólido de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 321,2, T_r = 3,08 min.

20 **Ejemplo 36**

2-morfolin-4-il-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carboxamida

Etapas a:

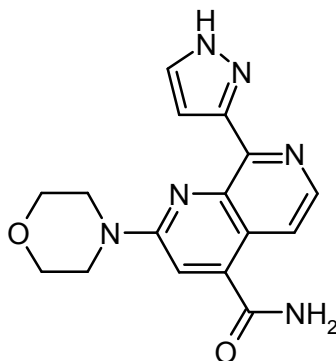
2-morfolin-4-il-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxamida



5 Se añadieron 47 mg (0,85 mmol) de hidróxido de potasio en una gota de agua a una suspensión de 300 mg (0,77 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo en 15 ml de isopropanol, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 h. El disolvente se destiló y el residuo se usó sin purificación adicional para la eliminación del grupo protector. Esto dio 2-morfolin-4-il-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxamida como un sólido de color amarillo con un rendimiento de 314 mg (100 % del rendimiento teórico). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 409,3, T_r = 2,62 min.

Etapa b:

2-morfolin-4-il-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carboxamida



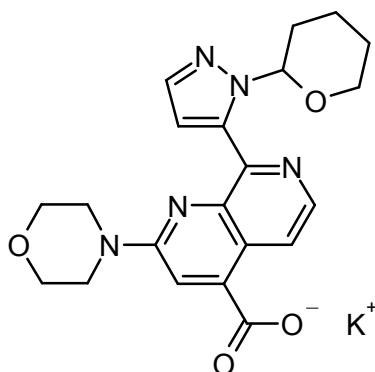
10 Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se añadieron a 95 mg (0,23 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxamida. Después de 2 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se destiló a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. El sólido precipitado se retiró por filtración con succión y se secó. El producto se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 μm); cloroformo/metanol (1:1, 300 ml)].
 15 Esto dio 20 mg (25 % del rendimiento teórico) de 2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carboxamida como un sólido de color amarillo. p.f. 282-285 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO, δ ppm): 3,79 (8H), 7,36 (1H), 7,61 (2H), 7,83-7,84 (1H), 7,89 (1H), 8,23 (1H), 8,37-8,39 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 37

20 4-metansulfonilmetil-2-morfolin-4-il-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Etapa a:

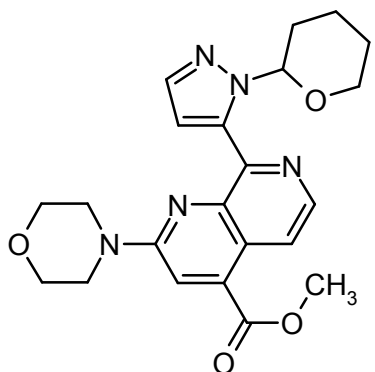
2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carboxilato de potasio



Se suspendieron 3,3 g (8,45 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo en 33 ml de 2-metoxietanol, se añadieron 1,4 g (25,4 mmol) de hidróxido de potasio en 772 μ l de agua y la mezcla se agitó a 150 °C durante 7 h. Debido a que se observó una conversión incompleta, la mezcla se agitó a 130 °C durante otras 14 h. Para el tratamiento posterior, la mayor parte del disolvente se retiró. El residuo se trituró con 10 ml de isopropanol y 50 ml de éter dietílico. El sólido de color amarillo precipitado resultante se retiró por filtración y se secó a presión reducida. Esto dio 2,74 g (72 % del rendimiento teórico) de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carboxilato de potasio como un sólido de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: $[M+H]^+$ = 410,3, T_r = 3,03 min.

10 Etapa b:

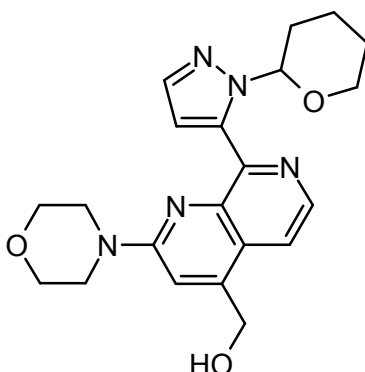
2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxilato de metilo



Se suspendieron 630 mg (1,41 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxilato de potasio en 10 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 459 mg (1,41 mmol) de carbonato de cesio y 102 μ l (1,69 mmol) de yoduro de metilo y la mezcla se agitó a 80 °C durante 32 h. Para el tratamiento posterior, la mayor parte del disolvente se retiró. Se añadieron 20 ml de agua al residuo, y la mezcla se extrajo tres veces con 30 ml de cloroformo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. Esto dio 405 mg (68 % del rendimiento teórico) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxilato de metilo como un sólido de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: $[M+H]^+$ = 424,4, T_r = 3,50 min.

Etapa c:

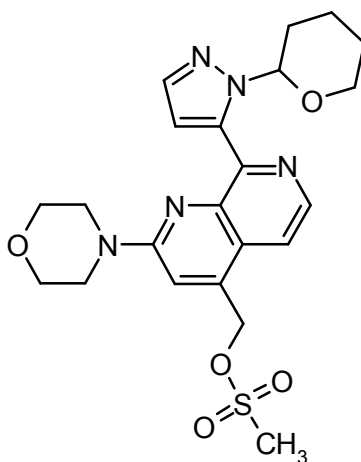
{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}metanol



5 A 0 °C y en una atmósfera de argón, se añadieron 178 mg (4,68 mmol) de hidruro de litio y aluminio a una solución de 660 mg (1,56 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxilato de metilo en 16 ml de tetrahidrofurano absoluto, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Con enfriamiento con hielo, se añadieron 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla después se extrajo tres veces con 30 ml de cloroformo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Esto dio 570 mg (93 % del rendimiento teórico) de {2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}metanol como un producto en bruto. Este consistía en dos compuestos. De acuerdo con el espectro RMN ¹H, este producto en bruto contenía el 30 % de {2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}metanol y el 70 % de un compuesto con 2 unidades de masa adicionales. No fue posible separar los dos productos mediante cromatografía, y por lo tanto se usaron como producto en bruto en la siguiente etapa. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 396,3, T_r = 2,95 min.

Etapa d:

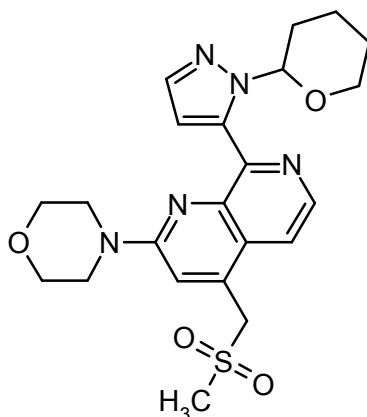
metansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilmetilo



15 En argón y a 10 °C, se añadieron 56 µl (0,72 mmol) de cloruro de metansulfonilo por goteo a una solución de 260 mg (0,66 mmol) de {2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}metanol y 119 µl (0,86 mmol) de trietilamina en 10 ml de tetrahidrofurano absoluto, y la mezcla se agitó a 10 °C durante 1 h. El sólido precipitado se retiró por filtración y el material filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio 311 mg (100 % del rendimiento teórico) de metansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilmetilo como un sólido de color pardo. Este producto en bruto se usó sin purificación adicional para la siguiente síntesis. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 474,3, T_r = 3,24 min.

Etapa e:

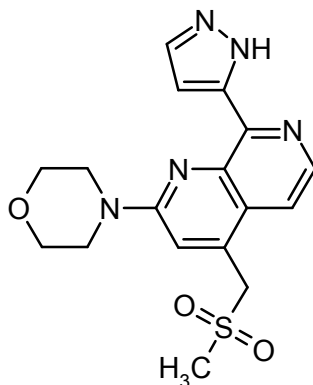
4-metansulfonilmetil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina



Se añadió metilsulfonato de sodio en porciones a una solución de 311 mg (0,66 mmol) de metansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilmetilo en 10 ml de dimetilsulfóxido absoluto, y la mezcla después se agitó a 120 °C durante 20 min. La mezcla se diluyó con 10 ml de agua y después se extrajo tres veces con 10 ml de diclorometano en cada caso. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía [Puri-Flash, gel de sílice 60 (25 g, 30 μm); diclorometano/metanol 95:5]. Esto dio 80 mg (27 % del rendimiento teórico) de 4-metansulfonilmetil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 458,3, T_r = 2,89 min.

10 **Etapla f:**

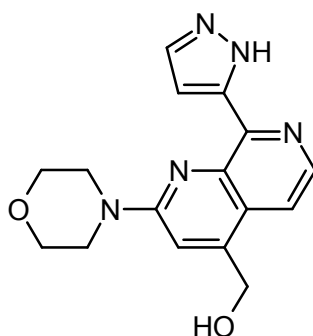
4-metansulfonilmetil-2-morfolin-4-il-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Se disolvieron 30 mg (0,07 mmol) de 4-metansulfonilmetil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina en 1 ml de metanol, y se añadieron 0,5 ml (1 mmol) de ácido clorhídrico 2 N. Después de 1 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El metanol se destiló a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración y se secó a presión reducida. Esto dio 24 mg (98 % del rendimiento teórico) de 4-metansulfonilmetil-2-morfolin-4-il-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. p.f. 272-274 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,10 (3H), 3,74-3,81 (8H), 5,00 (2H), 7,36 (1H), 7,64 (2H), 7,94 (1H), 8,40 (3H), 13,31 (1H).

Ejemplo 38

[2-(morfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]metanol



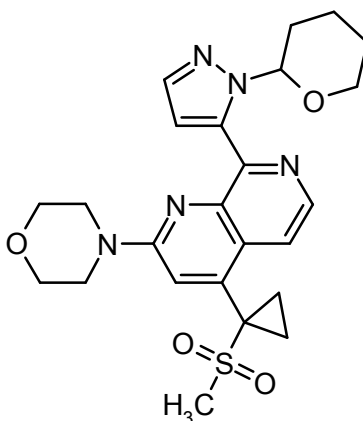
Se disolvieron 50 mg (0,126 mmol) de [2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il]metanol en 1 ml de metanol, y se añadieron 0,5 ml (1 mmol) de ácido clorhídrico 2 N. Después de 1 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El metanol se destiló a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía Flashmaster [gel de sílice 60 (25 g, 30 μ m); diclorometano/metanol 95:5]. Esto dio 20 mg (51 % del rendimiento teórico) de [2-(morfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]-naftiridin-4-il]metanol como un sólido de color amarillo. RMN 1 H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,81 (8H), 4,95 (2H), 7,47-7,48 (1H), 7,68 (1H), 7,89-7,92 (2H), 8,35-8,36 (1H), 13,31 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: $[M+H]^+$ = 312,2, T_r = 2,31 min.

Ejemplo 39

4-(1-metansulfonilciclopropil)-2-(morfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Etapa a:

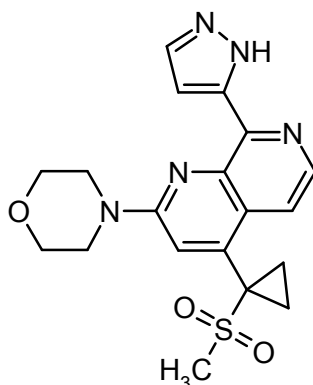
4-(1-metansulfonilciclopropil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina



Se añadieron 330 μ l de solución de hidróxido de sodio al 50 % a una solución de 150 mg (0,328 mmol) de 4-metansulfonilmetil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina, 28 μ l (0,319 mmol) de 1,2-dibromoetano y 10 mg (0,032 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio en 960 μ l de tetrahidrofurano absoluto, y la mezcla después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El color de la suspensión cambió de verde oscuro a pardo oscuro. Se añadieron otros 28 μ l (0,319 mmol) de 1,2-dibromoetano, 10 mg (0,032 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio y 330 μ l de solución de hidróxido de sodio 50 %, y la mezcla se agitó a 60 $^{\circ}$ C durante 3 h. La mezcla se diluyó con 10 ml de agua y después se extrajo tres veces con 10 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna Flashmaster [gel de sílice 60 (2 \times 25 g, 30 μ m), diclorometano/metanol 95:5]. Esto dio 23 mg (15 % del rendimiento teórico) de 4-(1-metansulfonilciclopropil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. El sólido, que estaba impuro, se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. CL-EM (procedimiento 1): m/z: $[M+H]^+$ = 484,2, T_r = 2,75 min.

Etapa b:

4-(1-metansulfonilciclopropil)-2-(morfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



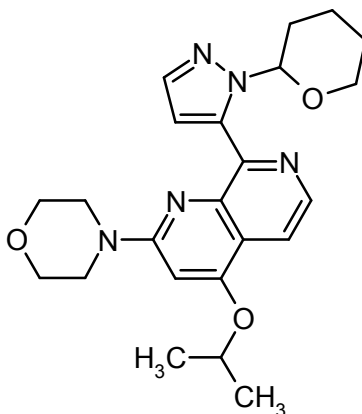
5 Se añadieron 0,5 ml de (1 mmol) de ácido clorhídrico 2 N a una solución de 23 mg (0,048 mmol) de 4-(1-metansulfonilciclopropil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina en 1 ml de metanol. La solución se agitó a 50 °C durante 18 h. Después de 18 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El metanol se destiló a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Esto dio 18 mg (85 % del rendimiento teórico) de 4-(1-metansulfonilciclopropil)-2-(morfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. p.f. 220-234 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 1,39-2,09 (4H), 3,06 (3H), 3,79-3,80 (8H), 7,36 (1H), 7,61 (1H), 7,82-7,88 (2H), 8,39-8,41 (1H), 13,36 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 400,30, T_r = 2,21 min.

Ejemplo 40

4-isopropoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Etapa a:

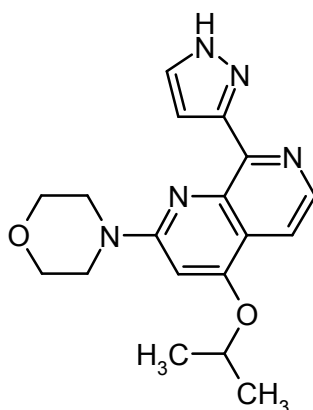
15 **4-isopropoxi-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina**



20 Se añadieron 44 mg (0,31 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 100 mg (0,26 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol y 45 mg (0,26 mmol) de yodopropano en 6 ml de acetonitrilo seco (MeCN). La suspensión se agitó a 85 °C durante 7 h. El avance de la reacción se monitoreó mediante CLEM. El disolvente se retiró y el residuo restante se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 μm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 90 mg (81 % del rendimiento teórico) de 4-isopropoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un aceite de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 424,3, T_r = 3,66 min.

Etapa b:

25 **4-isopropoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina**



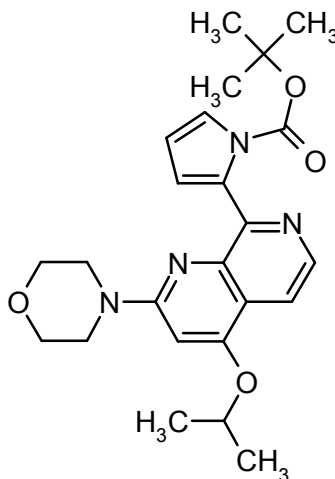
Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se añadieron a 80 mg (0,19 mmol) de 4-isopropoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina. Después de 10 min, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se retiró a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 μ m); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 40 mg (59 % del rendimiento teórico) de 4-isopropoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como una espuma de color amarillo. p.f. 73-74 °C. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1,48 (6H), 3,64-3,67 (4H), 3,89-3,92 (4H), 4,75-4,78 (1H), 6,37 (1H), 7,23 (1H), 7,67 (1H), 7,71 (1H), 8,38 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 340,3, T_r = 2,95 min.

Ejemplo 41

2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)-8-(1*H*-pirrol-2-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

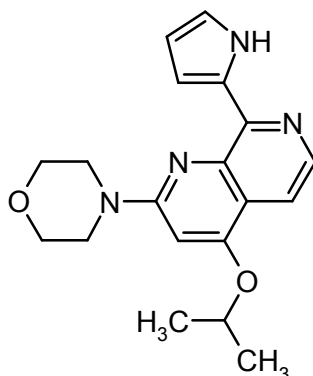
15 **2-[2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)-1,7-naftiridin-8-il]-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo**



En argón, se añadieron 20 mg (0,024 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) a una mezcla de 75 mg (0,24 mmol) de 8-cloro-2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)-1,7-naftiridina y 57 mg (0,27 mmol) de ácido [1-(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-pirrol-2-il]borónico en 2 ml de acetonitrilo y 2 ml de solución acuosa de carbonato de potasio 2 M. La mezcla se agitó en un horno de microondas a 130 °C durante 10 minutos. Después de enfriar, se añadió DCM y la mezcla se filtró usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante separación por HPLC (autopurificador: condiciones básicas) para dar 35 mg (0,08 mmol) del producto deseado. RMN 1 H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,92 (9H), 1,37 (6H), 3,52 (4H), 3,63 (4H), 5,05 (1H), 6,29 (1H), 6,39 (1H), 6,76 (1H), 7,37 (1H), 7,63 (1H), 8,20 (1H).

Etapa b:

2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)-8-(1*H*-pirrol-2-il)-1,7-naftiridina



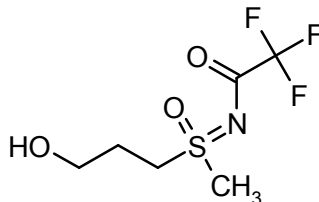
Se añadieron 7 μ l (0,096 mmol) de TFA a una solución de 9 mg (0,020 mmol) de 2-[2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)-1,7-naftiridin-8-il]-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 150 minutos. Se añadieron otros 7 μ l (0,096 mmol) de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadieron otros 23 μ l (0,32 mmol) de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante 8 horas. La mezcla se basificó mediante la adición de solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar 9 mg (0,027 mmol) del producto deseado. RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,50 (6H), 3,70 (4H), 3,96 (4H), 4,80 (1H), 6,41 (2H), 7,03 (1H), 7,48 (1H), 7,61 (1H), 8,31 (1H), 11,53 (1H).

10 Ejemplo 42

4-[3-(S-metilsulfonimidoil)propoxi]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

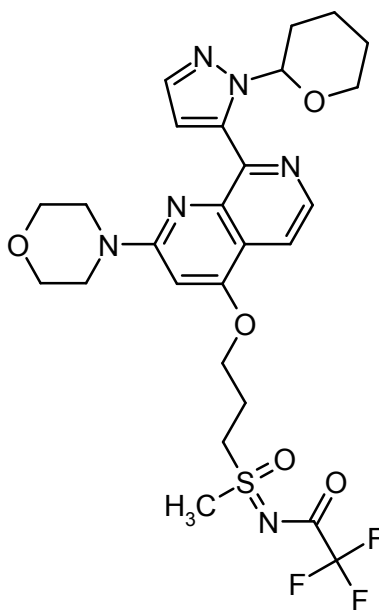
2,2,2-trifluoro-N-[(3-hidroxi)propil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]acetamida



15 Una mezcla de 1,00 g (2,83 mmol) de N-[[3-[(benciloxi)metoxi]propil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida y 0,75 g de paladio sobre carbono (10 %) en 100 ml de etanol se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 90 minutos a 80 °C. Se añadieron 0,50 g de paladio sobre carbono (10 %) y la mezcla se agitó durante otras 3 horas en una atmósfera de hidrógeno a 80 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se concentró para dar 0,61 g del producto deseado que se usó sin purificación adicional. RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2,18 (2H), 3,41 (3H), 3,61 (1H), 3,72 (1H), 3,86 (2H).

Etapa b:

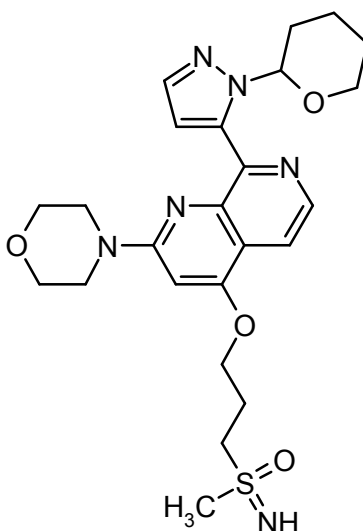
2,2,2-trifluoro-N-{metil[3-{{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi]propil]oxido- λ^6 -sulfaniliden]acetamida



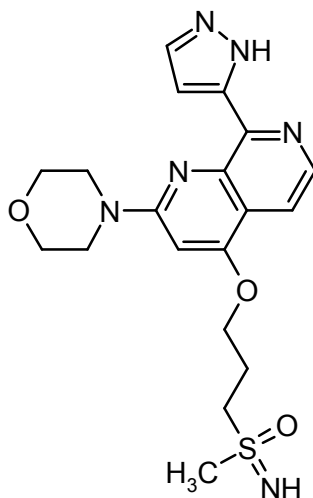
Una solución de 26 μ l (0,13 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo en 0,1 ml de THF se añadió por goteo a una mezcla de 50 mg (0,13 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol, 28 mg de 2,2,2-trifluoro-N-[(3-hidroxiopropil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]acetamida en bruto y 34 mg (0,13 mmol) de trifenilfosfina en 0,5 ml de THF y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron 94 mg (0,36 mmol) de trifenilfosfina y 71 μ l (0,36 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Finalmente, se añadieron 34 mg (0,13 mmol) de trifenilfosfina y 26 μ l (0,13 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y la mezcla se agitó durante 6 horas antes de concentrarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM hasta DCM / etanol al 15 %) para dar 34 mg del producto con aproximadamente 70 % de pureza.

Etapa c:

4-[3-(S-metilsulfonimidoil)propoxi]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



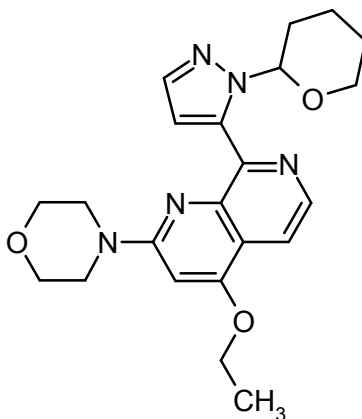
Se añadieron 39 mg (0,29 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 34 mg 2,2,2-trifluoro-N-[metil[3-({2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propil]oxido- λ^6 -sulfaniliden]acetamida (pureza de aproximadamente el 70 %) en 1,2 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió solución acuosa de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar 27 mg del producto deseado con una pureza de aproximadamente el 66 %.

Etapa d:**4-[3-(S-metilsulfonimidoil)propoxi]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

5 Se añadieron 0,06 ml (0,12 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 27 mg de 4-[3-(S-metilsulfonimidoil)propoxi]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina (pureza de aproximadamente el 66 %) en 0,25 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 3 mg (0,007 mmol) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,32 (2H), 2,99 (3H), 3,31 (2H), 3,75 (4H), 3,80 (4H), 4,41 (2H), 6,90 (1H), 7,38 (1H), 7,62 (1H), 7,81 (1H), 8,35 (1H), 13,37 (1H).

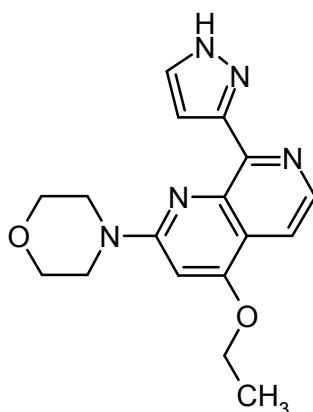
Ejemplo 43**4-etoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina****Etapa a:**

15 **4-etoxi-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina**



20 Se añadieron 44 mg (0,31 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 100 mg (0,26 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol y 21 μl (0,26 mmol) de yodoetano en 6 ml de acetonitrilo seco (MeCN). La suspensión se agitó a 85 °C durante 2 h. El avance de la reacción se monitoreó mediante CLEM. El disolvente se retiró y el residuo restante se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 410,3, T_r = 3,53 min.

Etapa b:**4-etoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina**



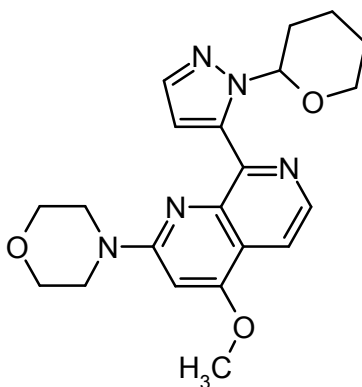
Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se añadieron a 107 mg (0,26 mmol) de 4-etoxi-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Después de 1 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se retiró a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. Se añadieron 5 ml de metanol al residuo. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración y después se secó. Esto dio 25 mg (29 % del rendimiento teórico) de 4-etoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. p.f. 173-175 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1,57-1,61 (3H), 3,70-3,72 (4H), 3,92-3,95 (4H), 4,22-4,27 (2H), 6,41 (1H), 7,25 (2H), 7,70 (1H), 7,75 (1H), 8,42 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 326,3, T_r = 2,81 min.

Ejemplo 44

4-metoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Etapa a:

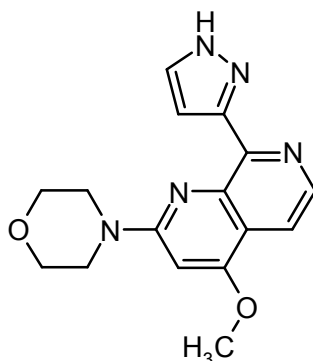
15 **4-metoxi-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina**



Se añadieron 44 mg (0,31 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 100 mg (0,26 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol y 32 μl (0,26 mmol) de yoduro de metilo en 6 ml de acetonitrilo seco. La suspensión se agitó a 85 °C durante 2 h. El avance de la reacción se monitoreó mediante CLEM. El disolvente se retiró y el residuo restante se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 396,3, T_r = 3,33 min.

Etapa b:

4-metoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



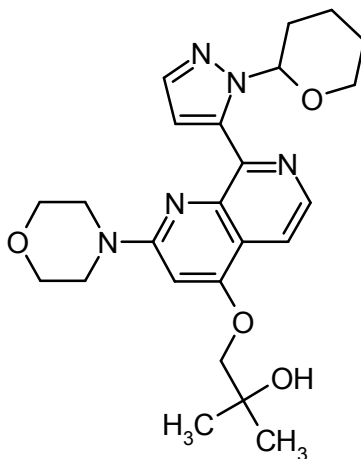
Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se añadieron a 103 mg (0,26 mmol) de 4-metoxi-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Después de 10 min, el análisis por CLEM
 5 mostró la retirada completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se retiró a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El residuo se trituró con 5 ml de metanol. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración y después se secó. Esto dio 30 mg (35 % del rendimiento teórico) de 4-metoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. p.f. 234-235 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3,67-3,69 (4H), 3,91-3,93 (4H), 4,01 (3H), 6,36 (1H), 7,25 (1H), 7,68 (2H), 8,40 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 312,3, T_r = 2,60 min.

Ejemplo 45

2-metil-1-{{2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi}propan-2-ol

Etapa a:

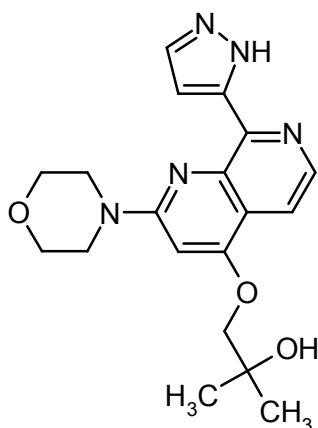
15 2-metil-1-{{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi}propan-2-ol



Se añadieron 87 mg (0,63 mmol) de carbonato de potasio a una mezcla de 60 mg (0,16 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol y 102 mg (0,94 mmol) de 1-cloro-2-metilpropan-2-ol en 5,0 ml de etanol y 0,5 ml de agua y la mezcla se agitó a 70 °C durante 20 horas. Se añadieron 51 mg (0,47 mmol) de
 20 1-cloro-2-metilpropan-2-ol y 44 mg (0,32 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó durante otras 24 horas a 70 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 17 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

Etapa b:

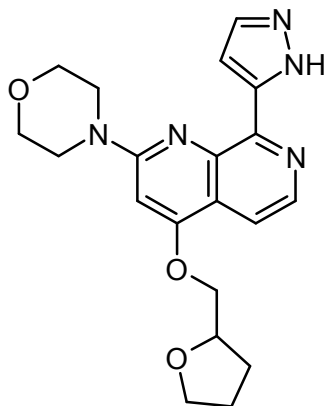
25 2-metil-1-{{2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi}propan-2-ol



Se añadieron 0,04 ml (0,08 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 16 mg de 2-metil-1-({2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propan-2-ol en 0,2 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,50 (6H), 3,72 (4H), 3,95 (4H), 4,02 (2H), 6,45 (1H), 7,28 (1H), 7,72 (1H), 7,73 (1H), 8,44 (1H),

Ejemplo 46

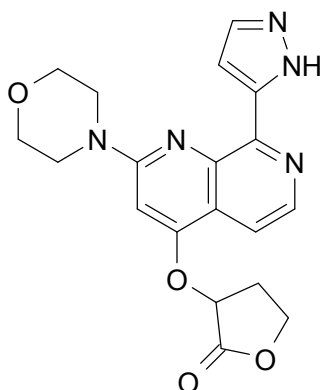
10 **2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)-1,7-naftiridina**



Una mezcla de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (259 mg, 0,43 mmol), 2-(bromometil)tetrahidrofurano (126 mg, 0,68 mmol) y carbonato de cesio (181 mg, 0,56 mmol) en DMF (1,63 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente en el microondas a 100 °C durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se añadió una solución de HCl acuoso concentrado (0,49 ml) y la reacción se agitó a esta temperatura durante dos horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se colocó en diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía HPLC (condiciones ácidas). El compuesto del título se obtuvo con un 4 % de rendimiento (7 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 1,75-2,15 (4H), 3,73-3,88 (10H), 4,25-4,36 (3H), 6,94 (1H), 7,39 (1H), 7,70 (1H), 7,75 (1H), 8,36 (1H), 13,52 (1H).

Ejemplo 47

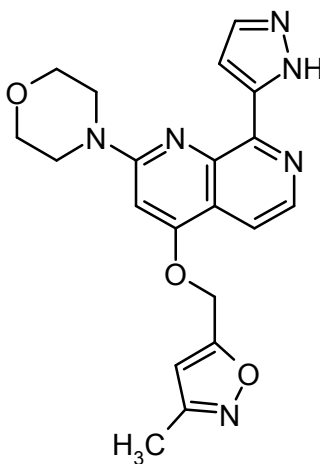
3-{{2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi}dihidrofuran-2(3H)-ona



Una mezcla de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (242 mg, 0,40 mmol), 3-bromodihidrofuran-2(3H)-ona (99 mg, 0,60 mmol) y carbonato de cesio (169 mg, 0,52 mmol) en DMF (2 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente en el microondas a 100 °C durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se añadió una solución de HCl acuoso concentrado (0,49 ml) y la reacción se agitó a esta temperatura durante dos horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se colocó en diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía HPLC (condiciones ácidas). El compuesto del título se obtuvo con un 4 % de rendimiento (7 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 2,91-2,95 (1H), 3,67-3,80 (9H), 4,36 (1H), 4,55 (1H), 5,80 (1H), 7,08 (1H), 7,36 (1H), 7,61 (1H), 7,70 (1H), 8,34 (1H), 13,33 (1H).

Ejemplo 48

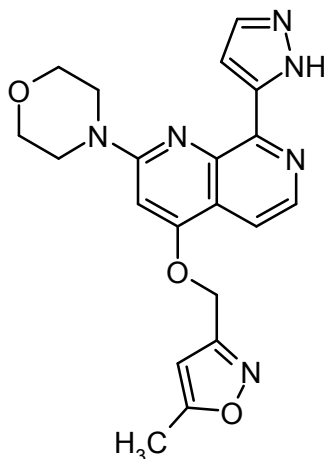
4-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metoxi]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una mezcla de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (283 mg, 0,47 mmol), 5-(bromometil)-3-metil-1,2-oxazol (123 mg, 0,70 mmol) y carbonato de cesio (197 mg, 0,61 mmol) en DMF (1,78 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente en el microondas a 100 °C durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se añadió una solución de HCl acuoso concentrado (0,7 ml) y la reacción se agitó a esta temperatura durante dos horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se colocó en diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía HPLC (condiciones ácidas). El compuesto del título se obtuvo con 3 % de rendimiento (6 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 2,27 (3H), 3,76 (8H), 5,57 (2H), 6,65 (1H), 7,06 (1H), 7,36 (1H), 7,61 (1H), 7,69 (1H), 8,32 (1H), 13,35 (1H).

Ejemplo 49

4-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metoxi]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



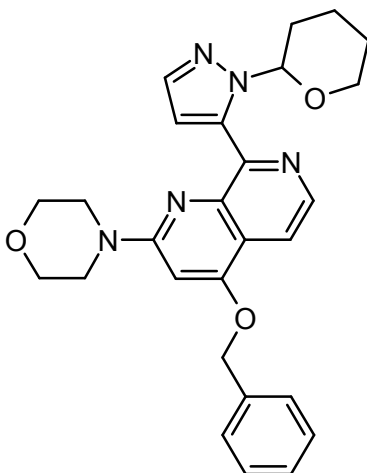
Una mezcla de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (264 mg, 0,35 mmol), 3-(bromometil)-5-metil-1,2-oxazol (91 mg, 0,51 mmol) y carbonato de cesio (147 mg, 0,45 mmol) en DMF (1,32 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente en el microondas a 100 °C durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se añadió una solución de HCl acuoso concentrado (0,51 ml) y la reacción se agitó a esta temperatura durante dos horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se colocó en diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía HPLC (condiciones ácidas). El compuesto del título se obtuvo con 10 mg de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 2,46 (3H), 3,77 (8H), 5,49 (2H), 6,52 (1H), 7,09 (1H), 7,39 (1H), 7,62 (1H), 7,72 (1H), 8,34 (1H), 13,38 (1H).

Ejemplo 50

4-benciloxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Etapa a:

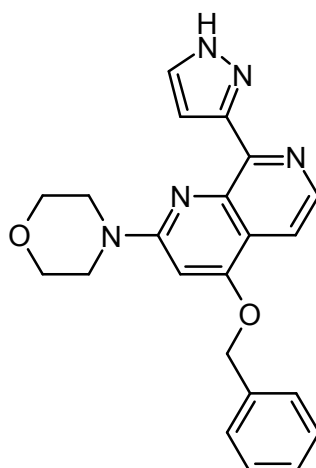
15 **4-benciloxi-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina**



Se añadieron 44 mg (0,31 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 100 mg (0,26 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol, 31 μl (0,26 mmol) de bromuro de bencilo y 4 mg (0,024 mmol) de yoduro de potasio en 6 ml de acetonitrilo seco (MeCN). La suspensión se agitó a 85 °C durante 2 h. El avance de la reacción se monitoreó mediante CLEM. El disolvente se retiró y el residuo restante se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 μm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 90 mg (73 % del rendimiento teórico) de 4-benciloxi-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 472,3, T_r = 3,86 min.

Etapa b:

25 **4-benciloxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina**



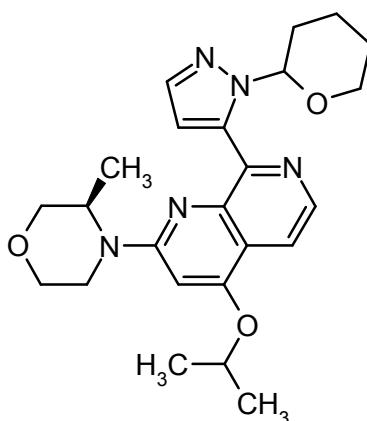
Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se añadieron a 90 mg (0,19 mmol) de 4-benzyloxi-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Después de 10 min, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se retiró a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. Se añadieron 5 ml de metanol al residuo. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración y después se secó. Esto dio 40 mg (54 % del rendimiento teórico) de 4-benzyloxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. p.f. 217-219 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3,69-3,71 (t, 4H), 3,92-3,94 (t, 4H), 5,29 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,41-7,51 (m, 6H), 7,70 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,42 (d, 1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 388,3, T_r = 3,23 min.

Ejemplo 51

4-isopropoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Etapa a:

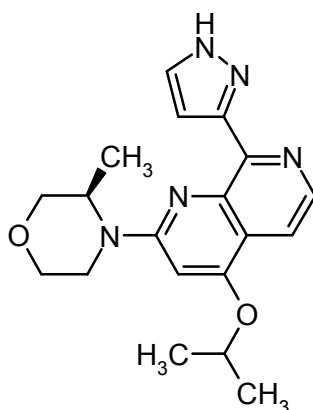
15 **4-isopropoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina**



Se añadieron 84 mg (0,61 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 200 mg (0,51 mmol) de 2-[(*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol y 101 μl (1,01 mmol) de yodopropano en 4 ml de acetonitrilo seco. La suspensión se agitó a 85 °C durante 3 h. El avance de la reacción se monitoreó mediante CLEM. El disolvente se retiró y el residuo restante se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (25 g, 30 μm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 60 mg (27 % del rendimiento teórico) de 4-isopropoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite de color amarillo. CLEM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 438,4, T_r = 3,73 min.

Etapa b:

25 **4-isopropoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina**



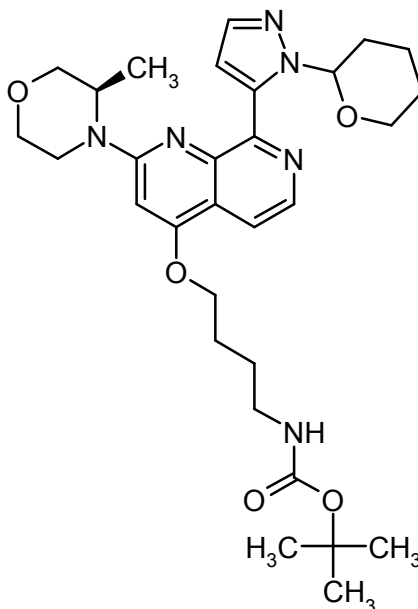
Se disolvieron 80 mg (0,18 mmol) de 4-isopropoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina en 2 ml de metanol, y se añadieron 2 ml (4 mmol) de ácido clorhídrico 2 N. Después de 1 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El etanol se destiló a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (25 g, 30 μ m); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 45 mg (70 % del rendimiento teórico) de 4-isopropoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. p.f. 75-77 °C. RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,38-1,41 (3H), 1,47-1,49 (6H), 3,44-3,51 (1H), 3,65-3,72 (1H), 3,81-3,91 (3H), 4,01-4,15 (1H), 4,30-4,33 (1H), 4,74-4,79 (1H), 6,37 (1H), 7,22 (1H), 7,67-7,68 (1H), 7,70-7,72 (1H), 8,36-8,37 (1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 354,4, T_r = 2,92 min.

Ejemplo 52

[4-({2-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1*H*-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butil]carbamato de *terc*-butilo

15 **Etapa a:**

[4-({2-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butil]carbamato de *terc*-butilo

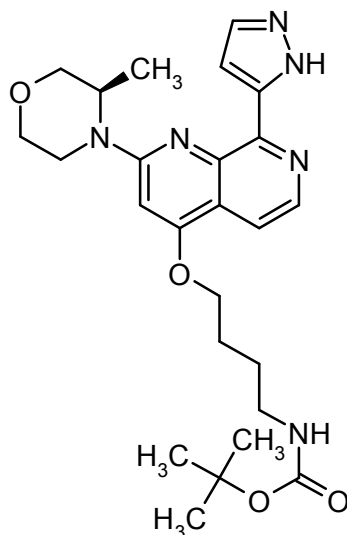


Se solubilizó 2-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (0,41 g, 1,0 mmol, 1 equiv.) en DMF (12 ml). Se añadieron bromuro de 4-(*boc*-amino)butilo (0,53 g, 2,1 mmol, 2 equiv.) y K_2CO_3 (0,72 g, 5,2 mmol, 5 equiv.) a la mezcla. La reacción se agitó a ta durante 16 horas. La suspensión se diluyó con EtOAc y se filtró. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente: Hex/EtOAc 9/1 hasta EtOAc al 100 %). El producto deseado se obtuvo con un 87 % de rendimiento (0,52 g). RMN 1 H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm]: 1,14 - 1,24 (3H), 1,38 (9H), 1,41 - 1,69 (5H), 1,80 - 1,90 (2H), 1,99 (2H), 2,30 - 2,42 (1H), 3,03 (2H), 3,10 - 3,29 (2H), 3,40 - 3,52 (1H), 3,73 (3H), 3,91 - 3,99 (1H),

4,12 (1H), 4,27 (2H), 4,45 - 4,58 (1H), 6,01 - 6,13 (1H), 6,75 (1H), 6,84 - 6,95 (2H), 7,60 (1H), 7,75 (1H), 8,35 (1H).
CL-EM (Procedimiento 3): m/z: $[M+H]^+$ = 567, T_r = 1,31 min.

Etapa b:

[4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butil]carbamato de *terc*-butilo



5

Se solubilizó [4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butil]carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 0,035 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) y agua (0,5 ml). Se añadió ácido acético (0,12 ml, 1,8 mmol, 50 equiv.). Después de 2 horas, se añadió ácido fórmico (0,10 ml, 2,6 mmol, 75 equiv.) y la reacción se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado y la fase acuosa se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente: Hex/EtOAc 1/1 hasta EtOAc al 100 % hasta EtOAc/MeOH 9/1). El producto deseado se obtuvo con un 68 % de rendimiento (12 mg). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm]: 1,20 - 1,30 (4H), 1,37 (9H), 1,57 - 1,67 (2H), 1,80 - 1,89 (2H), 3,03 (2H), 3,56 (1H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,15 (1H), 4,27 (2H), 4,56 - 4,65 (1H), 6,81 (1H), 6,89 (1H), 7,37 (1H), 7,60 (1H), 7,71 (1H), 8,32 (1H), 13,37 (1H). CL-EM (Procedimiento 3): m/z: $[M+H]^+$ = 483, T_r = 0,98 min.

10

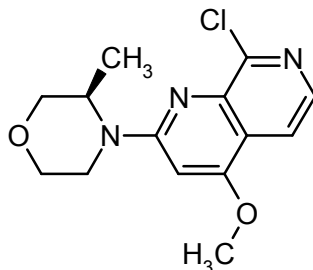
15

Ejemplo 53

4-metoxi-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

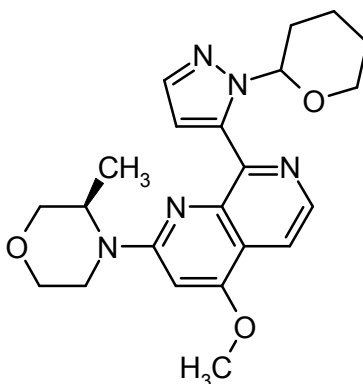
Etapa a:

20 **8-cloro-4-metoxi-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridina**

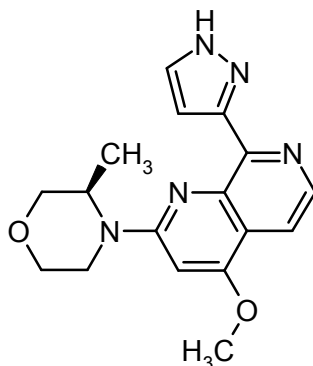


25

Se añadieron 320 mg (2,32 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 540 mg (1,93 mmol) de 8-cloro-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol y 144 μ l (2,32 mmol) de yodometano en 10 ml de acetonitrilo. La suspensión se agitó a 80 °C durante 5 h. Para el tratamiento posterior, se añadieron 20 ml de agua a la mezcla. La fase acuosa se extrajo tres veces con 30 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El producto en bruto se separó mediante cromatografía en columna [Puri-Flash, gel de sílice 60 (25 g, 30 μ m); acetato de etilo (200 ml)]. Esto dio 270 mg (48 %) de 8-cloro-4-metoxi-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridina como un aceite de color amarillo. CLEM (procedimiento 1): m/z: $[M+H]^+$ = 294,3, T_r = 3,43 min.

Etapa b:**4-metoxi-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina**

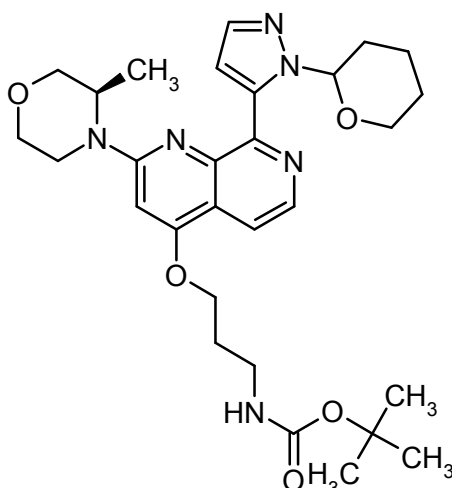
5 En argón, se añadieron 145 mg (0,18 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) y 1,15 g (3,54 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 260 mg (0,89 mmol) de 8-cloro-4-metoxi-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridina y 369 mg (1,33 mmol) de 1-(tetrahidropiran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en 12 ml de 1,4-dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 6 h. La solución de reacción de color pardo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (30 g); acetato de etilo (200 ml)]. De esta manera, se aislaron 360 mg (99 % del rendimiento teórico) de 4-metoxi-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. CLEM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 410,3, T_r = 3,46 min.

Etapa c:**4-metoxi-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina**

15 Se disolvieron 360 mg (0,88 mmol) de 4-isopropoxi-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina en 10 ml de metanol, y se añadieron 2 ml (4 mmol) de ácido clorhídrico 2 N. Después de 1 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El metanol se destiló a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. Se añadieron 5 ml de acetato de etilo al residuo. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración y se secó. Esto dio 120 mg (42 % del rendimiento teórico) de 4-metoxi-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina y 100 mg (35 % del rendimiento teórico) de producto levemente contaminado como un sólido de color beis. p.f. 193-195 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 1,27-1,29 (3H), 3,31-3,32 (1H), 3,56-3,57 (1H), 3,70-3,73 (1H), 3,82-3,85 (1H), 3,85-4,06 (1H), 4,04 (3H), 4,15-4,17 (1H), 4,61-4,63 (1H), 6,82 (1H), 7,37 (1H), 7,61 (1H), 7,70-7,71 (1H), 8,32-8,33 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 54**[3-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propil]carbamato de terc-butilo****Etapa a:**

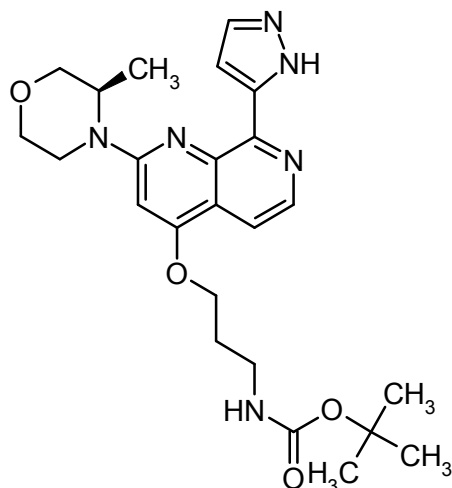
30 **[3-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propil]carbamato de terc-butilo**



Se solubilizó 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (0,37 g, 0,93 mmol, 1 equiv.) en DMF (6 ml). Se añadió N-boc-3-cloropropilamina (0,36 g, 1,9 mmol, 2 equiv.) y K_2CO_3 (0,64 g, 4,7 mmol, 5 equiv.) a la mezcla. La reacción se agitó a 120 °C durante 16 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró, el sólido se lavó con CH_2Cl_2 y el material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente: hexano al 100 % hasta EtOAc al 100 %). El producto deseado se obtuvo con un 70 % de rendimiento (0,36 g). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]: 1,13 - 1,23 (3H), 1,36 (9H), 1,40 - 1,64 (3H), 1,89 - 2,04 (4H), 2,30 - 2,41 (1H), 3,10 - 3,29 (4H), 3,40 - 3,51 (1H), 3,57 - 3,79 (3H), 3,92 - 3,99 (1H), 4,07 - 4,17 (1H), 4,27 (2H), 4,45 - 4,58 (1H), 6,01 - 6,13 (1H), 6,71 - 6,77 (1H), 6,88 - 6,98 (2H), 7,60 (1H), 7,77 (1H), 8,36 (1H). CL-EM (Procedimiento 3): m/z: $[M+H]^+$ = 553 T_r = 1,23 min.

Etapa b:

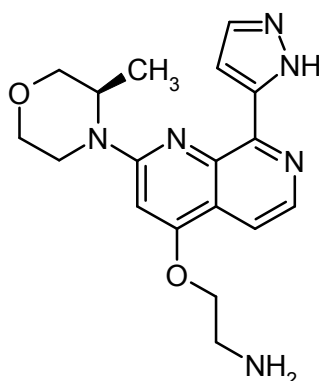
[3-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propil]carbamato de *terc*-butilo



Se solubilizó [3-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propil]carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 0,036 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) y agua (0,5 ml). Se añadió ácido fórmico (0,10 ml, 2,7 mmol, 75 equiv.) y la reacción se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado y la fase acuosa se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El producto deseado se obtuvo sin purificación adicional con un 86 % de rendimiento (15 mg). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]: 1,26 (3H), 1,36 (9H), 1,93 - 2,02 (2H), 3,18 (2H), 3,25 - 3,30 (1H), 3,55 (1H), 3,70 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,15 (1H), 4,27 (2H), 4,55 - 4,63 (1H), 6,80 (1H), 6,95 (1H), 7,37 (1H), 7,61 (1H), 7,73 (1H), 8,33 (1H), 13,37 (1H). CL-EM (Procedimiento 3): m/z: $[M+H]^+$ = 469, T_r = 0,96 min.

Ejemplo 55

2-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)etanamina



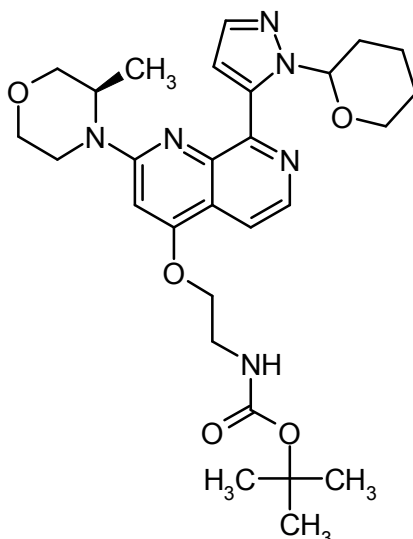
Se solubilizó [2-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)etil]carbamato de *terc*-butilo (0,36 g, 0,67 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (4,3 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (2,6 ml, 33 mmol, 50 equiv.). La reacción se agitó durante 16 h a ta y se detuvo con NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente: hex/EtOAc :7/3 hasta EtOAc al 100 % hasta EtOAc/EtOH:9/1). Las fracciones combinadas se concentraron y se añadió EtOH. La suspensión se filtró y el sólido se secó a presión reducida. El producto deseado se obtuvo con un 11 % de rendimiento (26 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 1,26 (3H), 3,24 - 3,31 (1H), 3,55 (1H), 3,67 - 3,78 (3H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,17 (1H), 4,32 - 4,41 (3H), 4,57 - 4,67 (1H), 6,85 (1H), 7,37 (1H), 7,60 (1H), 7,75 (1H), 8,33 (1H), 9,77 (1H), 13,37 (1H).

Ejemplo 56

[2-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)etil]carbamato de *terc*-butilo

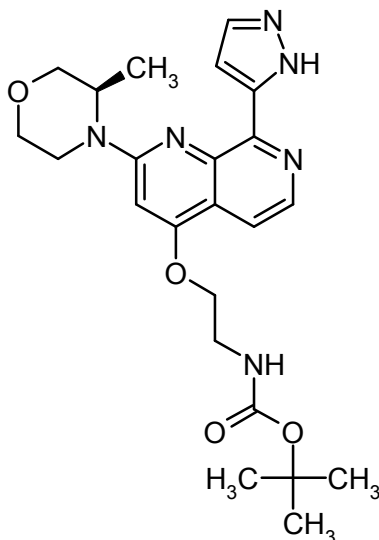
Etapa a:

15 [2-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)etil]carbamato de *terc*-butilo

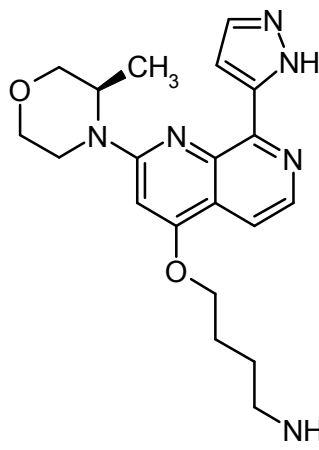


Se solubilizó 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (0,40 g, 1,0 mmol, 1 equiv.) en DMF (10 ml). Se añadieron K₂CO₃ (0,70 g, 5,0 mmol, 2 equiv.) y (2-bromoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,45 g, 2,0 mmol, 2 equiv.) en forma secuencial. La reacción se agitó durante 16 horas a ta. La reacción después se diluyó con EtOAc y la suspensión se filtró. El material filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente: Hex/EtOAc: 8/2 hasta hex/EtOAc 1/9). El producto deseado se obtuvo con un 84 % de rendimiento (0,46 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 1,19 (3H), 1,32 - 1,49 (11H), 1,49 - 1,64 (1H), 1,89 - 2,04 (2H), 2,30 - 2,40 (1H), 3,10 - 3,30 (2H), 3,40 - 3,51 (3H), 3,73 (3H), 3,90 - 3,99 (1H), 4,09 - 4,18 (1H), 4,19 - 4,23 (2H), 4,47 - 4,59 (1H), 6,01 - 6,13 (1H), 6,78 (1H), 6,92 (1H), 7,21 (1H), 7,60 (1H), 7,88 (1H), 8,34 (1H). CL-EM (Procedimiento 3): m/z: [M+H]⁺ = 539, T_r = 1,23 min.

Etapa b:

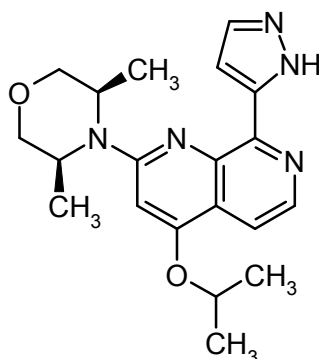
[2-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)etil]carbamato de *terc*-butilo

Se solubilizó [2-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)etil]carbamato de *terc*-butilo (0,10 g, 0,19 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (1,2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,29 ml, 3,7 mmol, 20 equiv.). La reacción se agitó durante 1 h a ta y se detuvo con NaHCO₃ saturado. La suspensión se filtró y el sólido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente desde hex/EtOAc: 1/1 hasta EtOAc al 100 % hasta EtOH al 100 %). El producto deseado se obtuvo con un 28 % de rendimiento (24 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 1,26 (3H), 1,39 (9H), 3,24 - 3,30 (1H), 3,46 (2H), 3,52 - 3,62 (1H), 3,70 (1H), 3,82 (1H), 3,99 - 4,09 (1H), 4,17 (1H), 4,22 (2H), 4,61 (1H), 6,84 (1H), 7,21 (1H), 7,37 (1H), 7,60 (1H), 7,83 (1H), 8,31 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 57**4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butan-1-amina**

Se solubilizó [4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butil]carbamato de *terc*-butilo (0,10 g, 0,18 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (1,1 ml) y se añadió TFA (0,27 ml, 3,5 mmol, 20 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 30 min y se detuvo con NaHCO₃ saturado. La suspensión se filtró y el sólido se secó a presión reducida. El producto deseado se obtuvo sin purificación adicional con rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 1,27 (3H), 1,73 - 1,84 (2H), 1,88 - 1,98 (2H), 2,86 - 2,95 (2H), 3,56 (1H), 3,71 (1H), 3,84 (1H), 4,02 - 4,10 (1H), 4,15 (1H), 4,30 (2H), 4,61 (1H), 6,82 (1H), 7,37 (1H), 7,57 (1H), 7,61 (2H), 7,71 (1H), 8,33 (1H), 13,36 (1H).

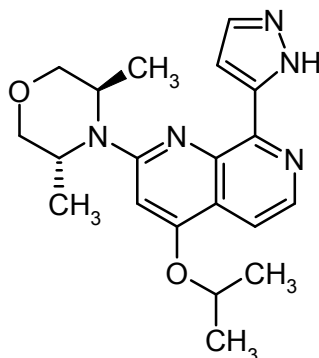
Ejemplo 58**2-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-4-isopropoxi-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**



5 Se solubilizó 8-cloro-2-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-4-isopropoxi-1,7-naftiridina (0,10 g, 0,28 mmol, 1 equiv.) en DME (3 ml). Se añadieron pinacol éster de ácido 1-(2-tetrahidropiranyl)-1H-pirazol-5-borónico (0,24 g, 0,84 mmol, 3 equiv.), K₂CO₃ (0,11 g, 0,84 mmol, 3 equiv.), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (20 mg, 0,030 mmol, 0,1 equiv.) y H₂O (1,5 ml) en forma secuencial. La reacción se calentó en irradiación de microondas a 130 °C durante 10 min. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un filtro de silicio y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (H₂O(HCOOH)/CH₃CN 50:50 hasta 30:70). El producto purificado se concentró a presión reducida, se solubilizó en CH₂Cl₂ y se lavó dos veces con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El producto deseado se obtuvo como un sólido con un 54 % de rendimiento (56 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 1,37 (6H), 1,41 (6H), 3,69 (2H), 3,88 (2H), 4,50 (2H), 5,07 (1H), 6,70 (1H), 7,36 (1H), 7,60 (1H), 7,69 (1H), 8,29 (1H), 13,38 (1H).

Ejemplo 59

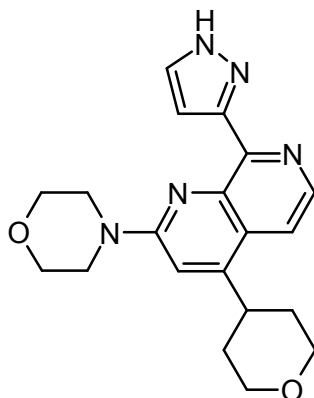
2-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-4-isopropoxi-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



15 Se añadieron 8-cloro-2-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-4-isopropoxi-1,7-naftiridina (40 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.), pinacol éster de ácido 1-(2-tetrahidropiranyl)-1H-pirazol-5-borónico (50 mg, 0,18 mmol, 1,5 equiv.), K₂CO₃ (2 M en H₂O, 0,18 ml, 0,36 mmol, 3 equiv.) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (8,5 mg, 0,011 mmol, 0,1 equiv.) en forma secuencial a DME (1,1 ml). La reacción se calentó en irradiación de microondas a 130 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de silicio y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (H₂O(HCOOH)/CH₃CN 48:52 hasta 68:32). El producto deseado se obtuvo con un 20 % de rendimiento (9,8 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 1,26 (6H), 1,41 (6H), 3,67 (2H), 4,11 (2H), 4,22 - 4,31 (2H), 4,99 - 5,09 (1H), 6,83 (1H), 7,44 (1H), 7,61 (1H), 7,73 (1H), 8,36 (1H), 13,28 - 13,56 (1H).

Ejemplo 60

2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,7-naftiridina



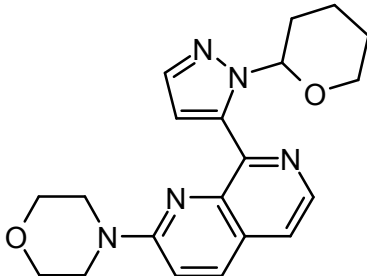
5 Se disolvieron 75 mg (0,20 mmol) de 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina en 50 ml de metanol, se añadieron 50 mg de paladio/carbono (10 por ciento) y la mezcla se hidrogenó a 0,2 MPa a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de la reacción después se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con metanol, el sólido se retiró por filtración y se secó a presión reducida. Esto dio 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,7-naftiridina con un rendimiento de 30 mg (40 % del rendimiento teórico). p.f. 303-304 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,76 (2H), 1,89 (2H), 3,53 (1H), 3,63 (2H), 3,77 (8H), 4,01 (2H), 7,36 (2H), 7,61 (1H), 7,88 (1H), 8,38 (1H), 13,33 (1H).

Ejemplo 61

10 **clorhidrato de 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina**

Etapa a:

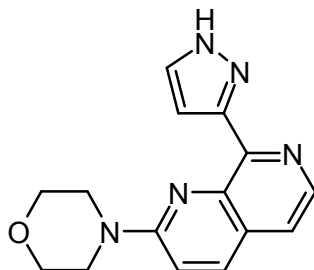
2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina



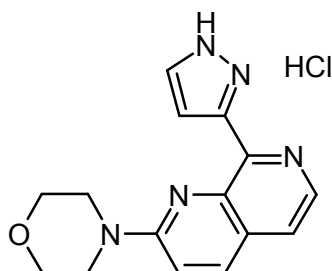
15 En argón, se añadieron 40 mg (0,05 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 635 mg (1,95 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 250 mg (0,49 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 205 mg (0,97 mmol) de pinacol éster de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico en 5,0 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 4 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (25 g, 30 μm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 30 mg (17 % del rendimiento teórico) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite incoloro. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 366,3, T_r = 3,09 min.

Etapa b:

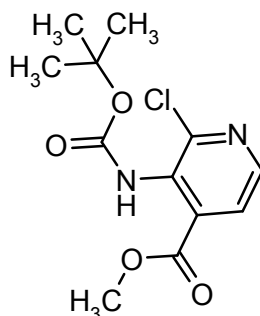
2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Una gota de agua y 0,5 ml (6,5 mmol) de ácido trifluoroacético se añadieron a 30 mg (0,08 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Después de 1 h, el análisis por CLEM mostró la retirada completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se destiló a presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 μ m); cloroformo (100 ml)]. Esto dio 20 mg (87 % del rendimiento teórico) de 2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. Debido a que el mismo estaba impuro, se preparó el clorhidrato correspondiente. CL-EM (procedimiento 1): m/z: $[M+H]^+$ = 282,3, T_r = 2,42 min.

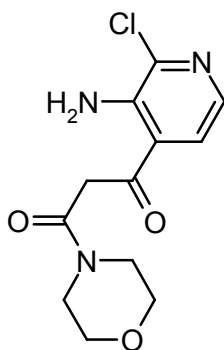
10 **Etapas c:****clorhidrato de 2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina**

Se disolvieron 20 mg (0,07 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina en 3,0 ml de 2-butanol y se añadieron 28 μ l (0,21 mmol) de trimetilclorosilano. La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se retiró por filtración y después se secó. Esto dio 17 mg (75 % del rendimiento teórico) de clorhidrato de 2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. p.f. 151-153 $^{\circ}$ C. RMN 1 H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,80-3,85 (8H), 7,61-7,62 (1H), 7,89-7,91 (1H), 8,11-8,13 (2H), 8,33-8,34 (1H), 8,41-8,43 (1H).

Ejemplo 6220 **4-cloro-2-morfolin-4-il-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina****Etapas a:****3-*tert*-butoxicarbonilamino-2-cloroisonicotinato de metilo**

En argón y a temperatura ambiente, se añadieron 1,92 g (8,7 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo y 244 mg (2 mmol) de 4-dimetilaminopiridina a una solución de 1,49 g (8 mmol) de 3-amino-2-cloroisonicotinato de metilo en 20 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Para el tratamiento posterior, la mezcla de reacción se ajustó a pH 7 usando ácido clorhídrico 2 N. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración con succión y se lavó con 10 ml de agua. De esta manera, se obtuvo 3-*tert*-butoxicarbonilamino-2-cloroisonicotinato de metilo con un rendimiento de 1,2 g (52 % del rendimiento teórico) como un sólido incoloro. Este sólido consistía en una mezcla del producto y el compuesto doblemente protegido con Boc. La mezcla se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

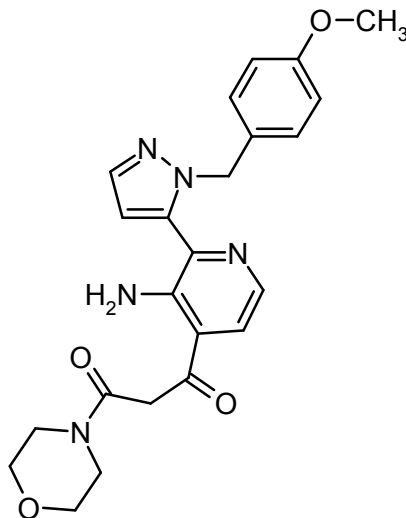
Etapas b:**1-(3-amino-2-cloropiridin-4-il)-3-morfolin-4-il-propan-1,3-diona**



5 En argón y a temperatura ambiente, se añadieron 6,76 ml (6,76 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de litio por goteo a una solución de 484 μ l (4,19 mmol) de *N*-acetilmorfolina y 1,2 g (4,2 mmol) de 3-*tert*-butoxicarbonilamino-2-cloroisonicotinato de metilo en 10 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Para el tratamiento posterior, la mezcla de reacción se ajustó a pH=1 usando ácido clorhídrico 2 N y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis por CL-EM mostró la retirada completa del grupo protector. La mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y después se concentró a sequedad. De esta manera, se obtuvo 1-(3-amino-2-cloropiridin-4-il)-3-morfolin-4-il-propan-1,3-diona con un rendimiento de 680 mg (57 % del rendimiento teórico) como un sólido de color amarillo. RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3,49-3,52 (2H), 3,64-3,74 (6H), 4,08 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,75 (d, 1H).

Etapas c:

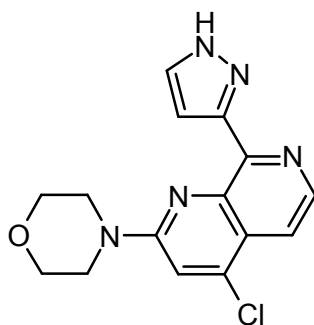
1-{3-amino-2-[2-(4-metoxibencil)-2H-pirazol-3-il]piridin-4-il}-3-(morfolin-4-il)propan-1,3-diona



15 En argón, se agitaron 207 mg (0,66 mmol) de 1-(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 195 mg (0,6 mmol) de carbonato de cesio, 95 mg (0,33 mmol) de 1-(3-amino-2-cloropiridin-4-il)-3-morfolin-4-ilpropan-1,3-diona y 20 mg (0,02 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) en 2,5 ml de dioxano en un recipiente para microondas a 100 °C durante 2 h. Sin tratamiento posterior, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice Puriflash 60 (25 g, 30 μ m); acetato de etilo/metanol 1:1, (200 ml)]. De esta manera, se obtuvo 1-(3-amino-2-[2-(4-metoxibencil)-2H-pirazol-3-il]piridin-4-il)-3-(morfolin-4-il)propan-1,3-diona con un rendimiento de 38 mg (26 % del rendimiento teórico) como un aceite color amarillo claro. RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3,48-3,51 (2H), 3,64-3,68 (6H), 4,09 (2H), 5,37 (2H), 6,43 (2H), 6,55 (1H), 6,69-6,73 (2H), 6,95-6,97 (2H), 7,58-7,62 (2H), 8,09 (1H).

Etapas d:

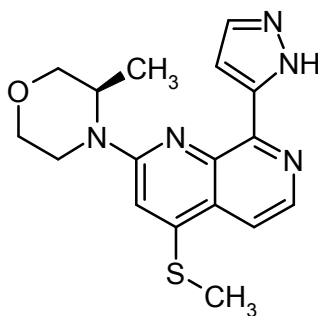
25 **4-cloro-2-morfolin-4-il-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina**



5 En argón, se agitaron 45 mg (0,1 mmol) de 1-{3-amino-2-[2-(4-metoxibencil)-2H-pirazol-3-il]piridin-4-il}-3-(morfolin-4-il)propan-1,3-diona y 500 μ l (5,36 mmol) de oxiclورو de fósforo a 120 °C durante 3 h. Sin tratamiento posterior, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice Puriflash 60 (12 g, 30 μ m); acetato de etilo/metanol 1:1, (100 ml)]. De esta manera, se obtuvo 4-cloro-2-morfolin-4-il-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina con un rendimiento de 25 mg (79 % del rendimiento teórico) como un sólido de color amarillo. RMN 1 H (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,69-3,79 (8H), 7,36 (1H), 7,64 (1H), 7,78 (1H), 7,85 (1H), 8,45 (1H). CLEM (procedimiento 1): m/z: [M+H] $^+$ = 316,3, T $_r$ = 3,0 min.

Ejemplo 63

10 **2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(metilsulfanil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**



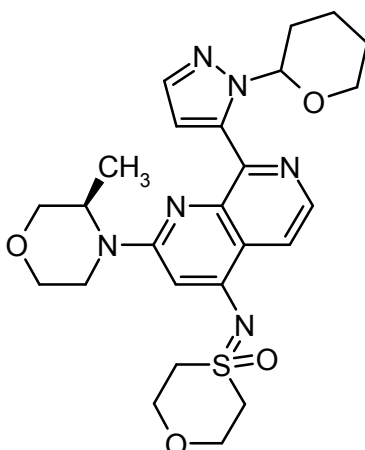
15 Se solubilizó 4-cloro-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina (50 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) en DMF (3 ml). Se añadió metantioato de sodio (8,5 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) y la reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. Se añadió NH $_4$ Cl saturado a la mezcla y la fase acuosa se extrajo 3 veces con CH $_2$ Cl $_2$. La fase orgánica se secó (filtro de sílice) y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (H $_2$ O(HCOOH)/CH $_3$ CN 56:44 hasta 36:64). El producto deseado se obtuvo con un 75 % de rendimiento. RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]: 1,28 (3H), 2,69 (3H), 3,34 (1H), 3,56 (1H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,17 (1H), 4,61 - 4,68 (1H), 7,08 (1H), 7,37 (1H), 7,61 (1H), 7,66 (1H), 8,36 (1H), 13,36 (s a, 1H).

Ejemplo 64

20 **4-óxido de N-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1,4 λ^4 -oxatian-4-imina**

Etapa a:

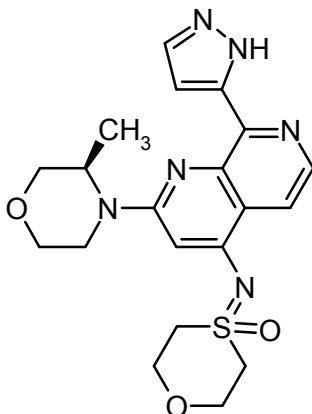
4-óxido de N-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il]-1,4 λ^4 -oxatian-4-imina



5 En argón, se añadieron 8 mg (0,014 mmol) de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y 7 mg (0,007 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) a una mezcla de 75 mg (0,142 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 25 mg (0,19 mmol) de 4-óxido de 1,4λ⁴-oxatian-4-imina y 69 mg (0,21 mmol) de carbonato de cesio en 0,67 ml de tolueno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo / THF y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar 113 mg de producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Etapas b:

10 **4-óxido de N-(2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il)-1,4λ⁴-oxatian-4-imina**



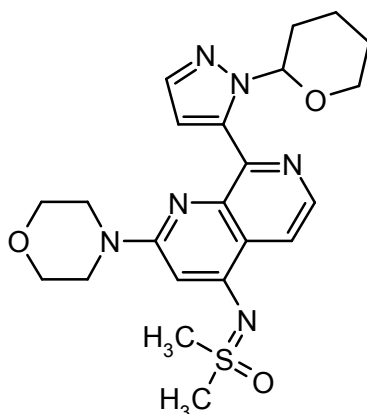
15 Se añadieron 0,25 ml (0,51 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 113 mg de 4-óxido de N-(2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(2H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1,4λ⁴-oxatian-4-imina en bruto en 1,0 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 23 mg (0,05 mmol) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,43 (3H), 3,43 (2H), 3,51 (1H), 3,61 (2H), 3,70 (1H), 3,85 (1H), 3,92 (2H), 4,14 (3H), 4,30 (2H), 4,38 (1H), 6,97 (1H), 7,26 (1H), 7,72 (1H), 7,89 (1H), 8,43 (1H).

20 **Ejemplo 65**

4-[[dimetil(oxido)-λ⁶-sulfaniliden]amino]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

Etapas a:

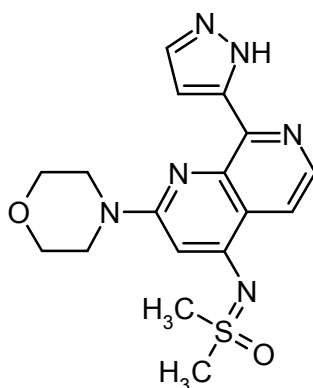
4-[[dimetil(oxido)-λ⁶-sulfaniliden]amino]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



5 En argón, se añadieron 11 mg (0,019 mmol) de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y 9 mg (0,010 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) a una mezcla de 100 mg (0,20 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 24 mg (0,26 mmol) de S,S-dimetilsulfoximina y 95 mg (0,29 mmol) de carbonato de cesio en 0,92 ml de tolueno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo / THF y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar 136 mg de producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Etapa b:

10 **4-[[dimetil(oxido)-λ⁶-sulfaniliden]amino]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**



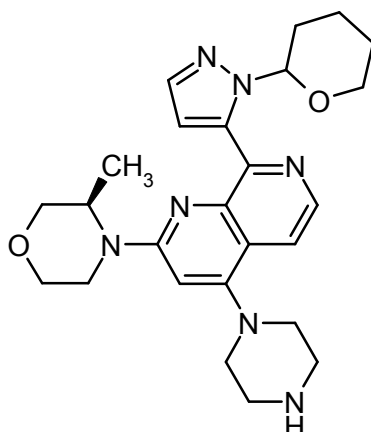
15 Se añadieron 0,34 ml (0,68 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 135 mg de 4-[[dimetil(oxido)-λ⁶-sulfaniliden]amino]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto en 1,4 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 23 mg (0,06 mmol) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3,39 (6H), 3,70 (4H), 3,94 (4H), 6,93 (1H), 7,25 (1H), 7,72 (1H), 7,82 (1H), 8,43 (1H).

20 **Ejemplo 66**

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(piperazin-1-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

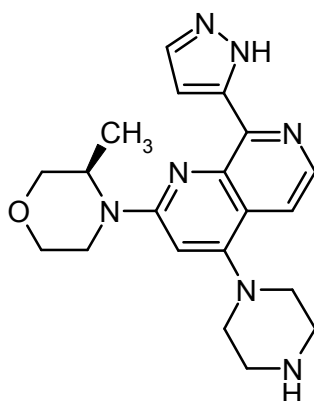
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(piperazin-1-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



- 5 En argón, una mezcla de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, y 42 mg (0,48 mmol) de piperazina en 0,21 ml de acetonitrilo se agitó a 70 °C durante 90 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar 91 mg de producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Etapas b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(piperazin-1-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



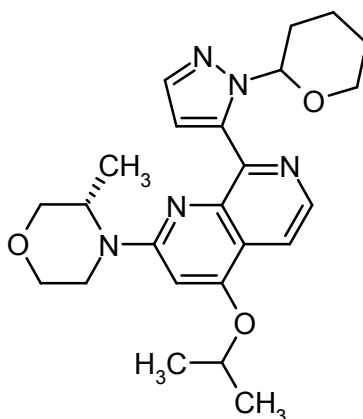
- 10 Se añadieron 0,30 ml (0,60 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 120 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(piperazin-1-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto en 1,2 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 27 mg (0,07 mmol) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,44 (3H), 3,21 (8H), 3,54 (1H), 3,73 (1H), 3,87 (1H), 3,95 (2H), 4,18 (1H), 4,40 (1H), 6,56 (1H), 7,27 (1H), 7,57 (1H), 7,71 (1H), 8,40 (1H).

Ejemplo 67

4-isopropoxi-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

- 20 **Etapas a:**

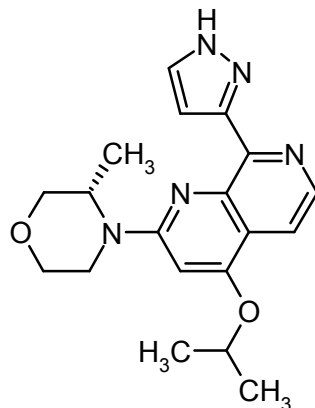
4-isopropoxi-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina



Se añadieron 96 mg (0,69 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 380 mg (0,58 mmol) de 2-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(2-tetrahidropiran-2-il)pirazol-3-il)-1,7-naftiridin-4-ol y 0,12 ml (1,15 mmol) de 2-yodopropano en 20 ml de acetonitrilo. La suspensión se agitó en un recipiente para microondas a 70 °C durante 16 h. A presión reducida, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se colocó en 50 ml de agua y se extrajo cuatro veces con 50 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (40 g, 50 μm); acetato de etilo 100 %]. Se obtuvieron 139 mg (55 % del rendimiento teórico) de 4-isopropoxi-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido de color beis. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,30 (3H), 1,48 (m, 1H), 1,49 (6H), 1,56-1,77 (2H), 2,02-2,10 (2H), 2,52 (1H), 3,27 (1H), 3,44 (1H), 3,57 (1H); 3,70-3,82 (2H), 3,93-4,16 (3H), 4,35 (1H), 4,78 (1H), 6,02 (1H), 6,32 (1H); 6,94 (1H), 7,67 (1H), 7,78 (1H), 6,39 (1H). CL-EM (procedimiento 1): T_r = 3,75 min; EM (IEN/APCIpos) m/z = 438,3 [M+H]⁺.

Etapa b:

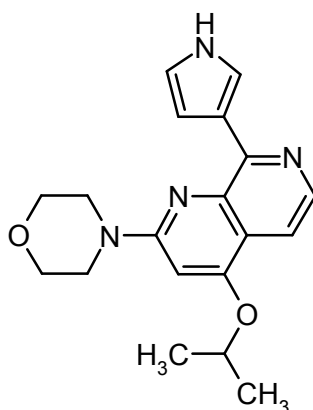
4-isopropoxi-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Se disolvieron 127 mg (0,29 mmol) de (3S)-4-[4-isopropoxi-8-(2-tetrahidropiran-2-il)pirazol-3-il)-1,7-naftiridin-2-il]-3-metilmorfolina en 10 ml de metanol, se añadió 1,5 ml de ácido clorhídrico 2 N (3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de 1 h, el análisis por CL/EM mostró la retirada completa del grupo protector. El metanol se retiró a presión reducida. Se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio (pH = 7) al residuo. La fase acuosa se extrajo cinco veces con 10 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida a sequedad. Esto dio 89 mg (87 % del rendimiento teórico) de 4-isopropoxi-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,41 (3H), 1,50 (6H), 3,50 (1H), 3,70 (1H), 3,85 (1H), 3,90 (1H), 3,92 (1H), 4,15 (1H), 4,34 (1H), 4,80 (1H), 6,39 (1H), 7,24 (1H), 7,69 (1H), 7,73 (1H), 8,39 (1H), 13,18 (1H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13,4, 21,6, 21,7, 40,8, 48,9, 66,8, 71,0, 71,7, 91,9, 105,7, 114,3, 123,4, 139,9, 140,0, 140,8, 143,2, 143,9, 158,9, 161,0. CL-EM (procedimiento 1): T_r = 2,90 min; EM (IEN/APCIpos) m/z = 354,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 68

2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)-8-(1H-pirrol-3-il)-1,7-naftiridina



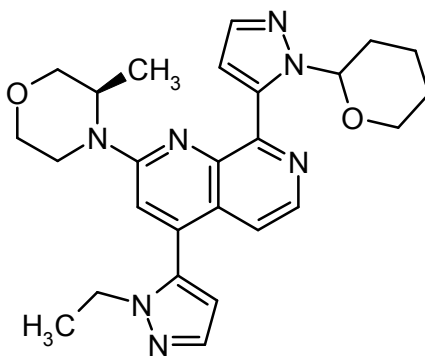
En argón, se añadieron 13 mg (0,016 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) a una mezcla de 50 mg (0,16 mmol) de 8-cloro-2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)-1,7-naftiridina y 34 mg (0,18 mmol) de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol en 1,5 ml de acetonitrilo y 1,5 ml de solución acuosa de carbonato de potasio 2 M. La mezcla se agitó a 130 °C en un horno de microondas durante 10 minutos. Después de enfriar, se añadió DCM y la mezcla se filtró usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante separación por HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,38 (6H), 3,67 (4H), 3,78 (4H), 5,02 (1H), 6,78 (2H), 6,98 (1H), 7,44 (1H), 8,07 (1H), 8,17 (1H), 10,94 (1H).

10 Ejemplo 69

4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

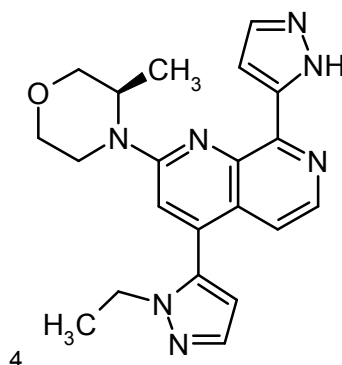
4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53 mg (0,38 mmol) de ácido (1-etil-1H-pirazol-5-il)borónico, 15 mg (0,02 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2 ml de MeCN y 1 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 min en un reactor de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa b:

25 4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 104 mg de 4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 2 ml de metanol y 0,2 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 11 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

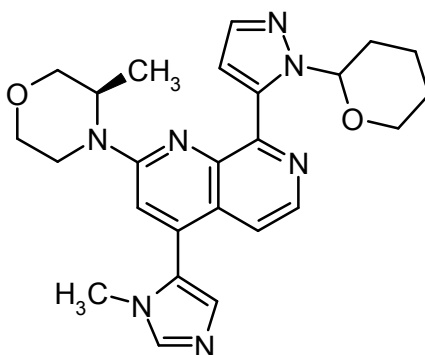
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (3H), 1,30 (3H), 3,35 - 3,40 (1H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 3,99 (2H), 4,03 - 4,09 (1H), 4,23 (1H), 4,64 (1H), 6,55 (1H), 7,19 (1H), 7,44 (1H), 7,58 (1H), 7,65 (1H), 7,70 (1H), 8,35 (1H), 13,45 (1H).

Ejemplo 70

4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

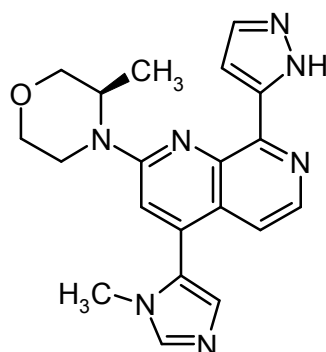
4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 79 mg (0,38 mmol) de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol, 15 mg (0,02 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2 ml de MeCN y 1 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 min en un reactor de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa b:

4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 99 mg de 4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 2 ml de metanol y 0,2 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

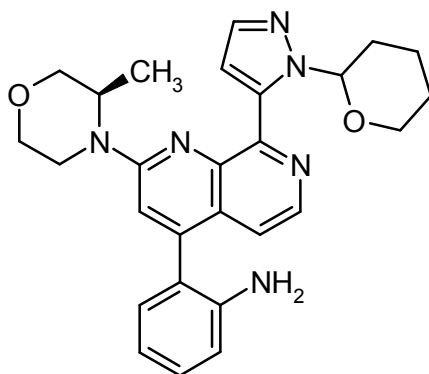
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,30 (3H), 3,50 - 3,65 (4H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,06 (1H), 4,23 (1H), 4,54 - 4,71 (1H), 7,24 (1H), 7,43 (2H), 7,51 (1H), 7,65 (1H), 7,93 (1H), 8,36 (1H), 13,43 (1H).

10 Ejemplo 71

2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina

Etapa a:

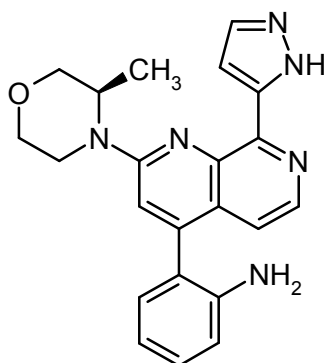
2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina



15 Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il, 52 mg (0,38 mmol) de ácido (2-aminofenil)borónico, 15 mg (0,02 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa b:

2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina



Una solución de 163 mg de 2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina en bruto de la etapa a en 7,8 ml de metanol y 0,35 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 2 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 17 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

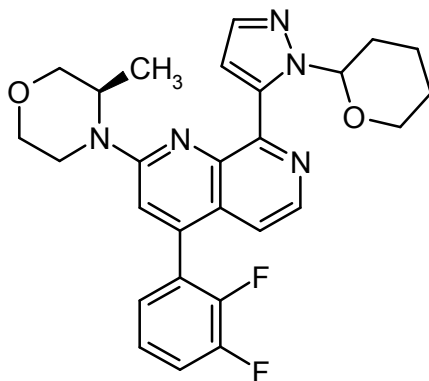
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,31 (3H), 3,45 - 3,64 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 3,91 - 4,12 (1H), 4,21 (1H), 4,61 (1H), 4,84 (2H), 6,70 (1H), 6,82 (1H), 7,02 (1H), 7,08 - 7,27 (2H), 7,35 (1H), 7,44 (1H), 7,64 (1H), 8,28 (1H), 13,28 (1H).

Ejemplo 72

4-(2,3-difluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapas:

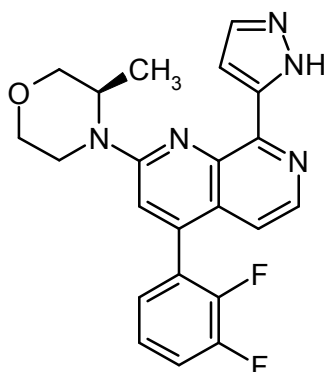
4-(2,3-difluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 60 mg (0,38 mmol) de ácido (2,3-difluorofenil)borónico, 15 mg (0,02 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapas:

4-(2,3-difluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 133 mg de 4-(2,3-difluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 6,1 ml de metanol y 0,27 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 2 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 20 mg (0,05 mmol) del producto deseado.

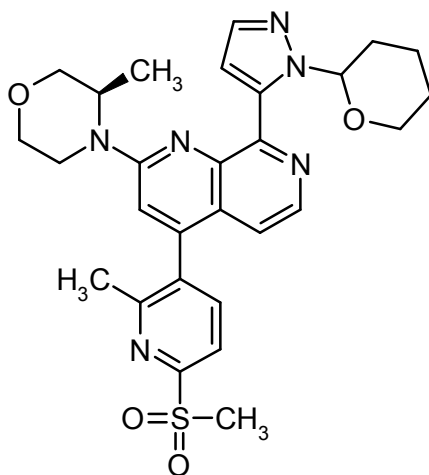
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,31 (3H), 3,39 (1H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,23 (1H), 4,64 (1H), 7,22 (1H), 7,35 - 7,52 (3H), 7,52 - 7,75 (4H), 8,33 (1H), 13,09 (1H).

10 Ejemplo 73

4-[2-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

4-[2-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



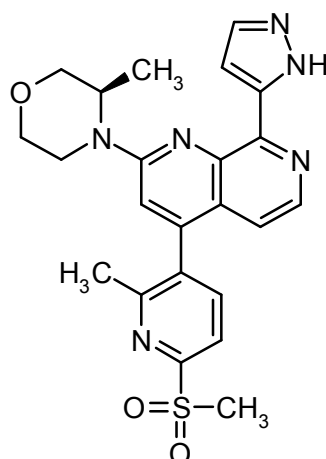
15

Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 84 mg (0,28 mmol) de 2-metil-6-(metilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 12 mg (0,014 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 185 mg (0,57 mmol) de carbonato de cesio en 1,0 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20

Etapa b:

25 4-[2-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 152 mg de 4-[2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 1,3 ml de metanol y 0,3 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 2 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 36 mg (0,08 mmol) del producto deseado.

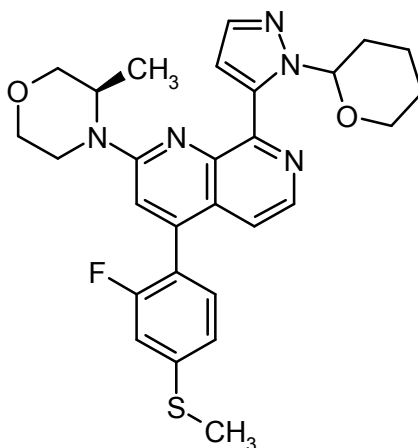
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,29 (3H), 2,36 (3H), 3,33 - 3,44 (4H), 3,46 - 3,63 (1H), 3,66 - 3,76 (1H), 3,76 - 3,88 (1H), 4,04 (1H), 4,21 (1H), 4,55 - 4,64 (1H), 6,99 (1H), 7,43 (1H), 7,51 - 7,61 (1H), 7,64 (1H), 7,97 - 8,15 (2H), 8,29 (1H), 13,41 (1H).

Ejemplo 74

4-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

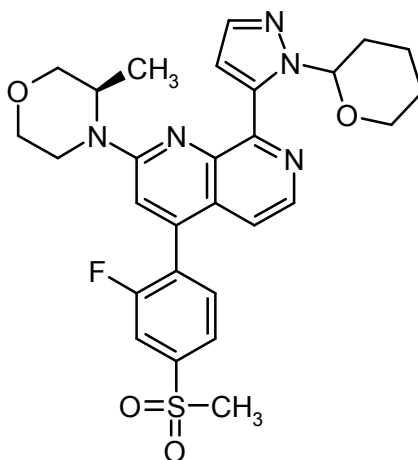
4-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



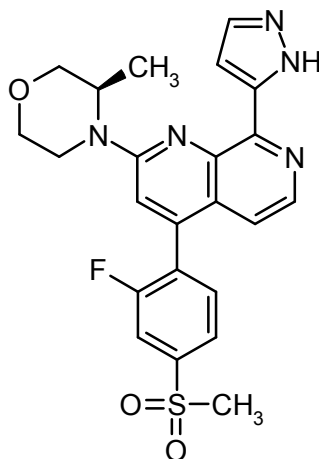
Una suspensión de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 106 mg (0,57 mmol) de ácido [2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]borónico, 23 mg (0,028 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 371 mg (1,14 mmol) de carbonato de cesio en 2,0 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 150 min. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente: Hex/EtOAc 9/1 hasta EtOAc al 100 %) para dar 96 mg (0,18 mmol) del producto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21 (3H), 1,35 - 1,56 (3H), 1,87 - 2,08 (2H), 2,29 - 2,43 (1H), 2,58 (3H), 3,08 - 3,26 (2H), 3,39 - 3,58 (1H), 3,58 - 3,66 (1H), 3,66 - 3,79 (2H), 3,95 (1H), 4,16 (1H), 4,47 - 4,58 (1H), 6,10 (1H), 6,94 (1H), 7,23 (1H), 7,26 - 7,32 (1H), 7,35 (1H), 7,43 (1H), 7,48 (1H), 7,62 (1H), 8,34 (1H).

Etapa b:

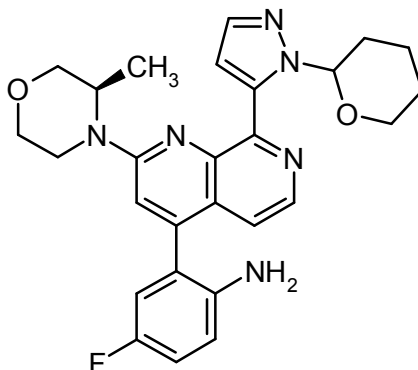
4-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

5 Se añadieron 2,7 mg (0,009 mmol) de TPAP y 20,7 mg (0,18 mmol) de N-óxido de 4-metilmorfolina a una solución agitada de 92 mg (0,18 mmol) de 4-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en 2 ml de DCM y 2 ml de MeCN a 0°. Después de 4 h, se añadieron otros 2,7 mg (0,009 mmol) de TPAP y se retiró el baño de hielo. Después de 14 h a ta, se añadieron otros 2,7 mg (0,009 mmol) de TPAP y 20,7 mg (0,18 mmol) de N-óxido de 4-metilmorfolina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h a ta, se añadieron otros 2,7 mg (0,009 mmol) de TPAP y 20,7 mg (0,18 mmol) de N-óxido de 4-metilmorfolina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h a ta, se añadieron otros 2,7 mg (0,009 mmol) de TPAP y 20,7 mg (0,18 mmol) de N-óxido de 4-metilmorfolina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La reacción se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

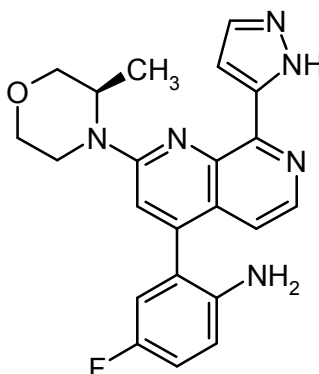
Etapas c:**15 4-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

Una solución de 134 mg de 4-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa b en 5,4 ml de metanol y 0,25 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 23 mg (0,05 mmol) del producto deseado.
 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,30 (3H), 3,33 - 3,42 (4H), 3,50 - 3,61 (1H), 3,66 - 3,76 (1H), 3,81 (1H), 3,95 - 4,09 (1H), 4,21 (1H), 4,54 - 4,71 (1H), 7,15 (1H), 7,42 (1H), 7,56 - 7,70 (2H), 7,87 (1H), 7,98 (1H), 8,03 (1H), 8,31 (1H), 13,40 (1H).
 25

Ejemplo 75**4-fluoro-2-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina**

Etapla a:**4-fluoro-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina**

- 5 Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 58 mg (0,38 mmol) de ácido (2-amino-5-fluorofenil)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de MeCN y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

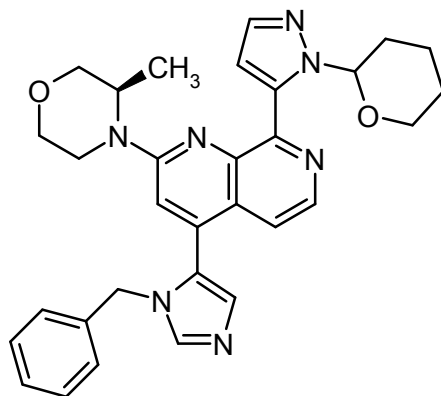
Etapla b:**4-fluoro-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina**

- 15 Una solución de 59 mg de 4-fluoro-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina en bruto de la etapa a en 3,0 ml de metanol y 0,12 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 22 mg (0,05 mmol) del producto deseado.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,57 (1H), 3,65 - 3,76 (1H), 3,76 - 3,88 (1H), 4,05 (1H), 4,22 (1H), 4,62 (1H), 4,74 (2H), 6,81 (1H), 6,94 (1H), 7,07 (1H), 7,14 (1H), 7,39 (1H), 7,44 (1H), 7,59 - 7,73 (m, 1H), 8,29 (1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 76

- 25 **4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

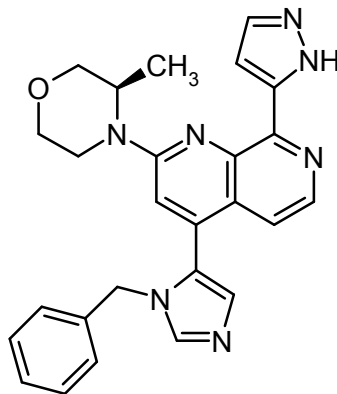
Etapla a:**4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53 mg (0,19 mmol) de 1-bencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 90 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapla b:**

4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 170 mg de 4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 3,0 ml de metanol y 0,32 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

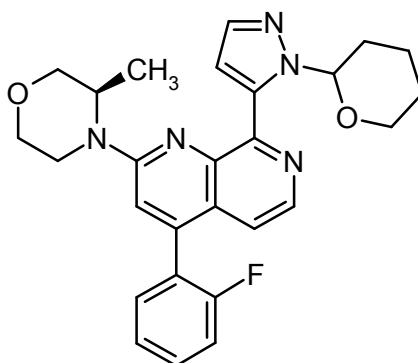
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,17 (3H), 3,22 (1H), 3,51 (1H), 3,65 (1H), 3,76 (1H), 3,90 - 4,07 (2H), 4,32 (1H), 5,24 (2H), 6,86 (2H), 7,11 - 7,24 (4H), 7,26 (1H), 7,34 (1H), 7,38 (1H), 7,63 (1H), 8,13 (1H), 8,29 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 77

4-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapla a:

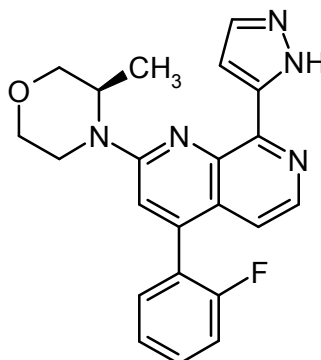
25 **4-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53 mg (0,38 mmol) de ácido (2-fluorofenil)borónico, 15 mg (0,02 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapa b:**

4-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 126 mg de 4-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina de la etapa a en 6 ml de metanol y 0,27 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 2 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 16 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

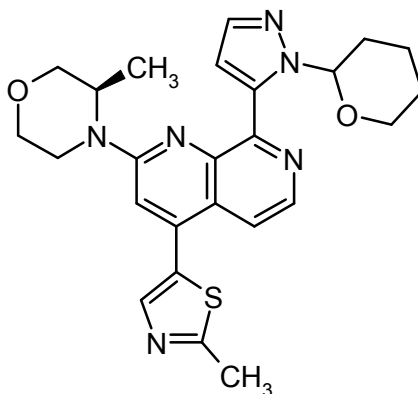
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,31 (3H), 3,39 (1H), 3,58 (1H), 3,64 - 3,77 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,23 (1H), 4,65 (1H), 7,15 (1H), 7,39 - 7,69 (7H), 8,32 (1H), 13,33 (1H).

Ejemplo 78

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

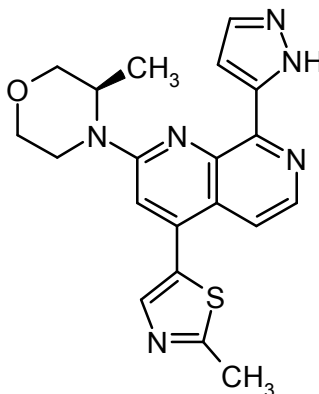
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 85 mg (0,38 mmol) de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 105 mg (0,76 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de MeCN y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapla b:**

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 183 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 1,8 ml de metanol y 0,44 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 14 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

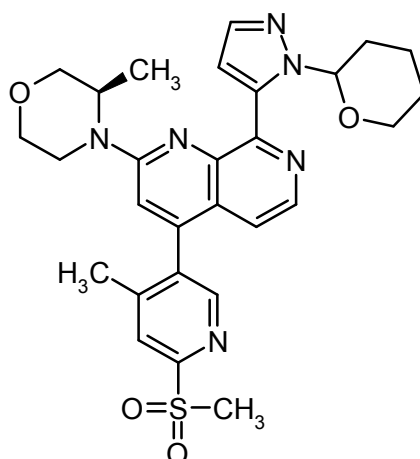
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (3H), 2,79 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,21 (1H), 4,56 - 4,71 (1H), 7,40 (1H), 7,55 (1H), 7,65 (1H), 7,73 (1H), 8,07 (1H), 8,39 (1H), 13,41 (1H).

20 **Ejemplo 79**

4-[4-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapla a:

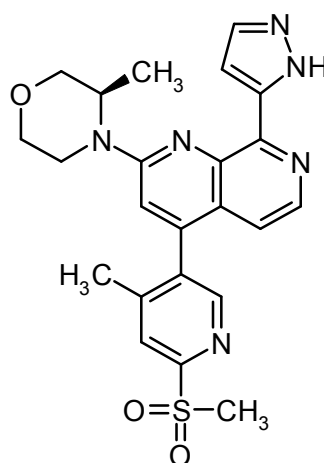
25 **4-[4-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 84 mg (0,28 mmol) de 4-metil-2-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 11 mg (0,014 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 185 mg (0,56 mmol) de carbonato de cesio en 1,0 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapa b:**

4-[4-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 152 mg de 4-[4-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina de la etapa a en 1,3 ml de metanol y 0,32 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 2 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 33 mg (0,07 mmol) del producto deseado.

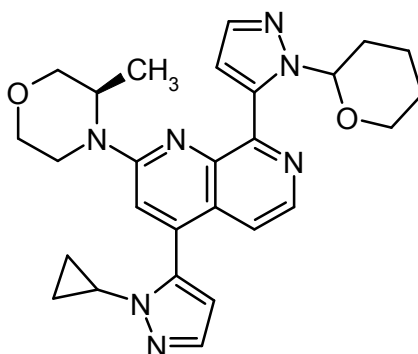
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,30 (3H), 2,23 (3H), 3,35 (4H), 3,57 (1H), 3,65 - 3,76 (1H), 3,76 - 3,89 (1H), 4,04 (1H), 4,14 - 4,32 (1H), 4,60 (1H), 6,98 (1H), 7,43 (1H), 7,57 (1H), 7,64 (1H), 8,17 (1H), 8,28 (1H), 8,68 (1H), 13,41(1H).

Ejemplo 80

4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

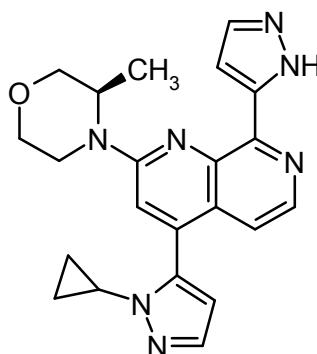
25 **4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



5 Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 57 mg (0,38 mmol) de ácido (1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 h. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapla b:**

4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



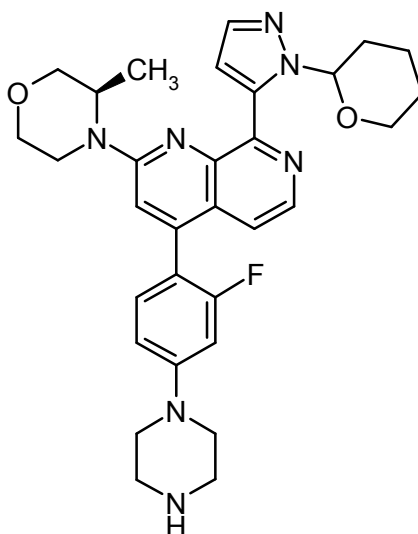
15 Una solución de 96 mg de 4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 5,0 ml de metanol y 0,20 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 2 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 6 mg (0,02 mmol) del producto deseado.
 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,74 - 0,83 (2H), 0,91 - 1,02 (2H), 1,30 (3H), 3,39 (1H), 3,52 - 3,64 (2H), 3,73 (1H), 3,83 (1H), 4,06 (1H), 4,23 (1H), 4,60 - 4,71 (1H), 6,59 (1H), 7,28 (1H), 7,43 (1H), 7,53 - 7,79 (3H), 8,36 (1H), 13,01 (1H).

Ejemplo 81

4-[2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapla a:

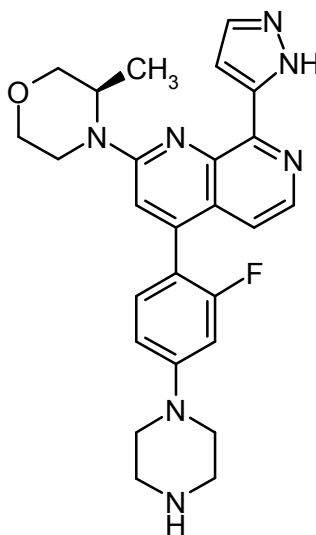
25 **4-[2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 85 mg (0,38 mmol) de ácido [2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil]borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1), Pd(dppf)Cl₂ y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de MeCN y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapas b:**

4-[2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 106 mg de 4-[2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 3,0 ml de metanol y 0,38 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 20 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

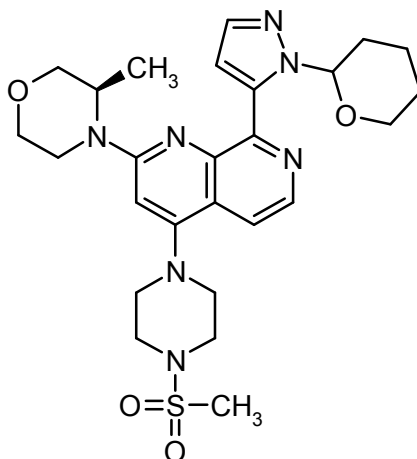
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,29 (3H), 2,78 - 3,01 (m, 4H), 3,20 - 3,43 (m, 5H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,04 (1H), 4,20 (1H), 4,62 (1H), 6,81 - 7,03 (2H), 7,25 (1H), 7,30 - 7,49 (3H), 7,65 (1H), 8,25 (1H), 8,32 (1H).

Ejemplo 82

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapas a:

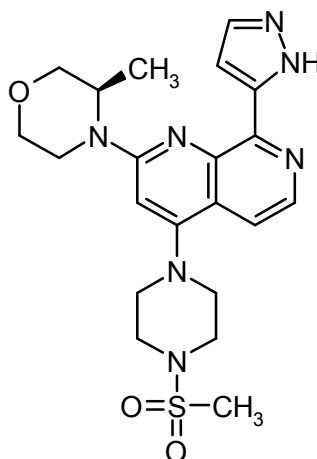
5 **2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



10 Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 159 mg (0,97 mmol) de 1-(metilsulfonyl)piperazina en 0,42 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 8 h en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapas b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



15 Una solución de 267 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 2,3 ml de metanol y 0,57 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo / THF (1:1) (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 55 mg (0,12 mmol) del producto deseado.

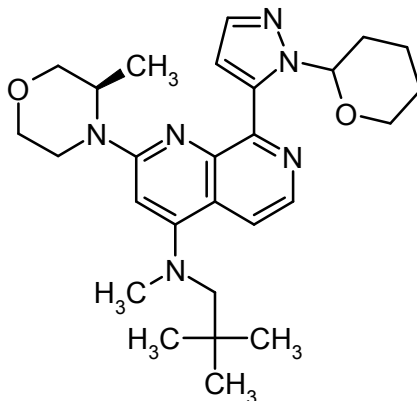
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,27 (3H), 3,00 (3H), 3,18 - 3,31 (5H), 3,38 - 3,49 (4H), 3,55 (1H), 3,70 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,13 (1H), 4,53 - 4,64 (1H), 6,84 (1H), 7,35 (1H), 7,53 - 7,71 (2H), 8,33 (1H), 13,21 (1H).

Ejemplo 83

N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina

Etapla a:

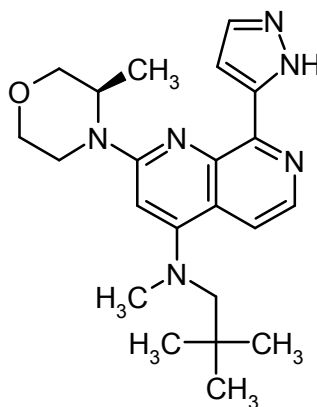
N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-amina



- 5 Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 98 mg (0,97 mmol) de N,2,2-trimetilpropan-1-amina en 0,42 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 7 h en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
- 10

Etapla b:

N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina



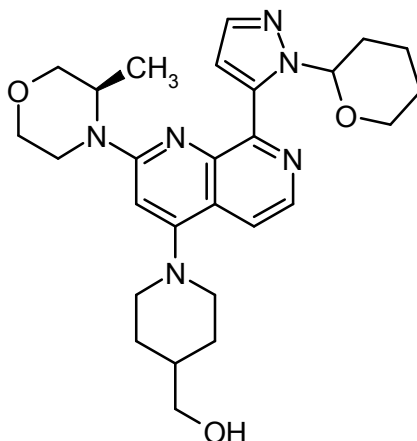
- 15 Una solución de 205 mg de N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-amina en bruto de la etapa a en 2,0 ml de metanol y 0,50 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo / THF (1:1) (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 47 mg (0,12 mmol) del producto deseado.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,90 (9H), 1,23 (3H), 3,09 (3H), 3,16 - 3,31 (2H), 3,36 - 3,42 (1H), 3,56 (1H), 3,63 - 3,78 (1H), 3,82 (1H), 3,92 - 4,18 (2H), 4,49 - 4,61 (1H), 6,99 (1H), 7,34 (1H), 7,60 (1H), 7,73 (1H), 8,30 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 84

(1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piperidin-4-il)metanol

- 25 **Etapla a:**

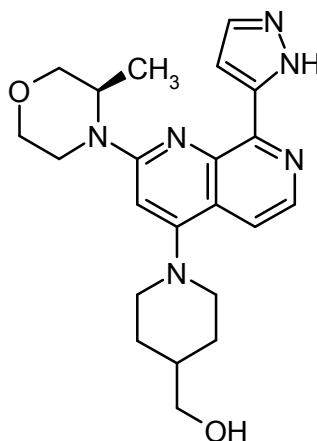
(1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piperidin-4-il)metanol



- 5 Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 111 mg (0,97 mmol) piperidin-4-ilmetanol en 0,42 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 3 h en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapla b:

(1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piperidin-4-il)metanol



- 10 Una solución de 345 mg de (1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piperidin-4-il)metanol en bruto de la etapa a en 3,2 ml de metanol y 0,81 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo / THF (1:1) (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 37 mg (0,09 mmol) del producto deseado.

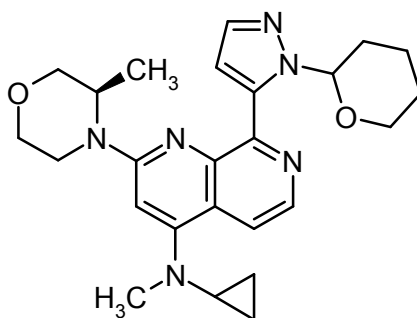
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,26 (3H), 1,38 - 1,55 (2H), 1,55 - 1,71 (1H), 1,76 - 1,96 (2H), 2,71 - 2,93 (2H), 3,22 - 3,31 (1H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,61 (3H), 3,70 (1H), 3,82 (1H), 4,03 (1H), 4,11 (1H), 4,51 - 4,62 (2H), 6,74 (1H), 7,34 (1H), 7,56 (1H), 7,61 (1H), 8,31 (1H), 13,33 (1H).

Ejemplo 85

- 20 **N-ciclopropil-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina**

Etapla a:

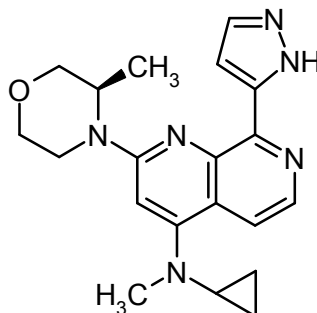
N-ciclopropil-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-amina



- 5 Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 69 mg (0,97 mmol) de N-metilciclopropanamina en 0,42 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 7 h en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapas b:

N-ciclopropil-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina



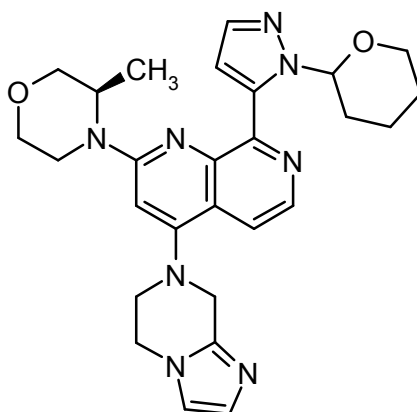
- 10 Una solución de 188 mg de N-ciclopropil-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-amina en bruto de la etapa a en 1,9 ml de metanol y 0,48 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo / THF (1:1) (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 45 mg (0,12 mmol) del producto deseado.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,34 - 0,56 (2H), 0,75 - 0,89 (2H), 1,27 (3H), 2,78 - 2,89 (1H), 3,08 (3H), 3,23 - 3,32 (1H), 3,56 (1H), 3,66 - 3,76 (1H), 3,83 (1H), 3,99 - 4,14 (2H), 4,46 - 4,58 (1H), 6,86 (1H), 7,33 (1H), 7,60 (1H), 7,65 (1H), 8,25 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 86

- 20 **4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

Etapas a:

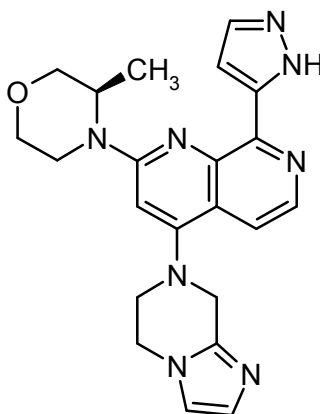
4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



5 Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 119 mg (0,97 mmol) de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina en 0,42 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 48 h en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapas b:

4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



10 Una solución de 106 mg de 4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 5,0 ml de metanol y 0,21 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo / THF (1:1) (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 6 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

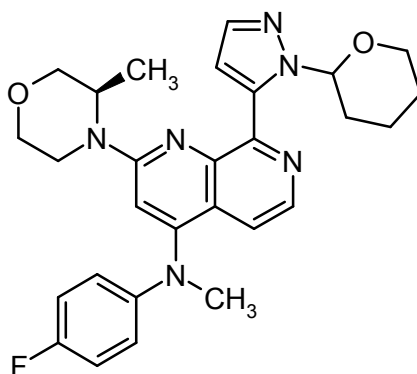
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,28 (3H), 3,55 (1H), 3,61 - 3,75 (3H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,19 (1H), 4,25 - 4,36 (2H), 4,41 - 4,52 (2H), 4,62 (1H), 6,91 (1H), 6,96 (1H), 7,22 (1H), 7,36 (1H), 7,62 (1H), 7,68 (1H), 8,33 (1H), 13,38 (1H).

20 **Ejemplo 87**

N-(4-fluorofenil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina

Etapas a:

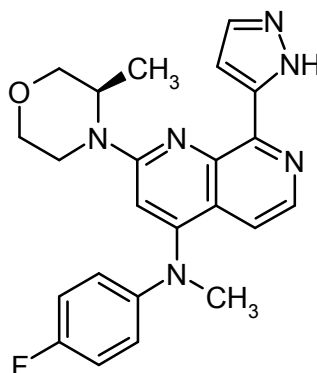
N-(4-fluorofenil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-amina



- 5 Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 121 mg (0,97 mmol) de 4-fluoro-N-metilaniлина en 0,42 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 3 h en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa b:

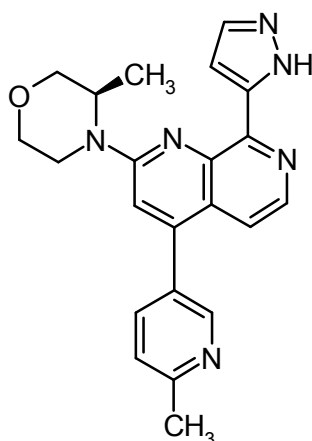
N-(4-fluorofenil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina



- 10 Una solución de 273 mg de N-(4-fluorofenil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-amina en bruto de la etapa a en 2,5 ml de metanol y 0,63 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo / THF (1:1) (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 54 mg (0,13 mmol) del producto deseado.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (3H), 3,45 (3H), 3,58 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,16 (1H), 4,54 - 4,66 (1H), 6,95 - 7,02 (2H), 7,03 - 7,15 (4H), 7,36 (1H), 7,62 (1H), 8,08 (1H), 13,26 (1H).

Ejemplo 88

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(6-metilpiridin-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

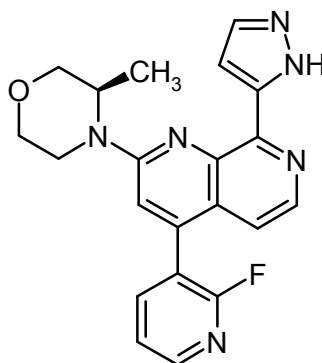


5 El Intermediario-10 (0,10 g, 0,19 mmol) se solubilizó en dioxano (1 ml). Se añadió ácido 2-metil-5-piridinilborónico (52 mg, 0,38 mmol) en una porción y después se añadió carbonato de cesio (0,25 g, 0,76 mmol) y complejo PdCl₂(dppf) con diclorometano (31 mg, 0,038 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C. La reacción después se enfrió a ta y se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en diclorometano y se añadió ácido clorhídrico 3 N. La mezcla se agitó durante la noche a ta y después se detuvo con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano.

10 La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con un 53 % de rendimiento (39 mg).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 3,56 (t, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,61 - 4,71 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 13,43 (s, 1H).

15 Ejemplo 89

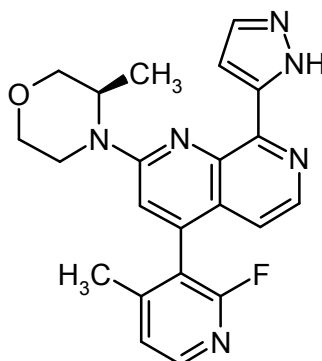
4-(2-fluoropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



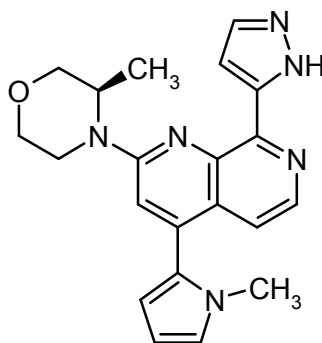
20 El Intermediario-10 (0,25 g, 0,47 mmol) se solubilizó en dioxano (2,5 ml). Se añadió ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico (0,20 g, 1,4 mmol) en una porción y después se añadió carbonato de cesio (0,62 g, 1,90 mmol) y complejo PdCl₂(dppf) con diclorometano (77 mg, 0,094 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C. La reacción después se enfrió a ta y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano y el material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (mezcla de hexano/acetato de etilo/etanol). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en metanol (3 ml) y se añadió ácido clorhídrico 3 N (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas ta y después se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3 M. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó a presión reducida a 60 °C. El compuesto del título se obtuvo con un 90 % de rendimiento (109 mg).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,29 - 3,41 (m, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 1H), 4,00 - 4,09 (m, 1H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 4,59 - 4,68 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 3H), 8,14 - 8,22 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,44 - 8,48 (m, 1H), 13,43 (s a, 1H).

30

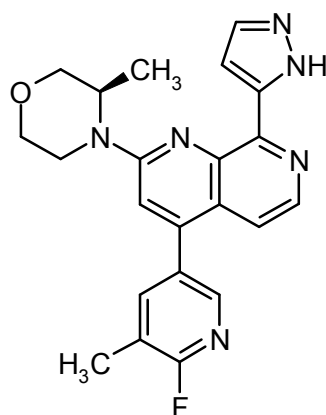
Ejemplo 90**4-(2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

5 El Intermediario-10 (0,10 g, 0,19 mmol) se solubilizó en dioxano (1 ml). Se añadió ácido (2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)borónico (61 mg, 0,38 mmol) en una porción y después se añadió carbonato de cesio (0,25 g, 0,76 mmol) y complejo PdCl₂(dppf) con diclorometano (31 mg, 0,038 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C. La reacción después se enfrió a ta y se filtró. El material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en diclorometano y se lavó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con un 47 % de rendimiento (36 mg).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 1,47 (dd, 3H), 2,16 (d, 3H), 3,58 (td, 1H), 3,70 - 3,78 (m, 1H), 3,90 - 3,95 (m, 2H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,37 - 4,46 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,32 - 7,35 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,37 (d, 1H).

Ejemplo 91**2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

20 El Intermediario-10 (0,10 g, 0,19 mmol), 1-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol (79 mg, 0,38 mmol), carbonato de potasio ac. (0,29 ml, 2 M) y PdCl₂(PPh₃)₂ (13 mg, 0,019 mmol) se solubilizaron en dimetoxietano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130 °C en irradiación de microondas. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se secó mediante filtración y el material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en diclorometano y se lavó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con un 53 % de rendimiento (39 mg).
 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 4H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 1H), 4,00 - 4,09 (m, 1H), 4,18 - 4,26 (m, 1H), 4,59 - 4,68 (m, 1H), 6,22 - 6,28 (m, 1H), 6,35 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,64 (s a, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,41 (s a, 1H).

Ejemplo 92**30 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

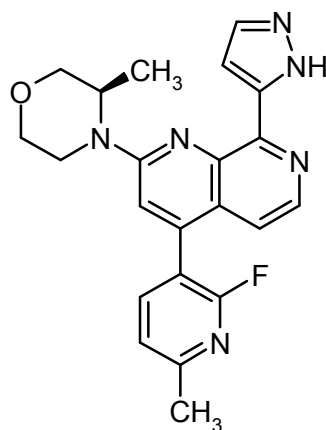


El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol) se solubilizó en dioxano (3,2 ml). Se añadió ácido (6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)borónico (44 mg, 0,28 mmol) en una porción y después se añadió carbonato de cesio (0,19 g, 0,59 mmol) y complejo PdCl₂(dppf) con diclorometano (11 mg, 0,014 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C. La reacción después se enfrió a ta y se filtró. El material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (mezcla de hexano/acetato de etilo). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en metanol (1,5 ml) y se añadió ácido clorhídrico 3 N (1,6 ml). La mezcla se agitó durante la noche a ta y después se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3 M. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). El compuesto del título se obtuvo con un 20 % de rendimiento (11 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (dd, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,36 - 3,39 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 1H), 4,57 - 4,66 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,42 (s a, 1H).

15 Ejemplo 93

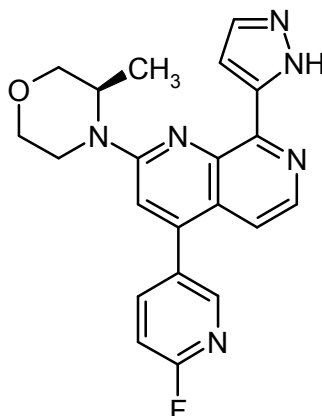
4-(2-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol) se solubilizó en dioxano (3,2 ml) en argón. Se añadió ácido (2-fluoro-6-metilpiridin-3-il)borónico (44 mg, 0,28 mmol) en una porción y después se añadió carbonato de cesio (0,19 g, 0,59 mmol) y complejo PdCl₂(dppf) con diclorometano (11 mg, 0,014 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C. La reacción después se enfrió a ta y se filtró. El material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (mezcla de hexano/acetato de etilo). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en metanol (1 ml) y se añadió ácido clorhídrico 3 N (1 ml). La mezcla se agitó durante la noche a ta y después se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3 M. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). El compuesto del título se obtuvo con un 54 % de rendimiento (19 mg).

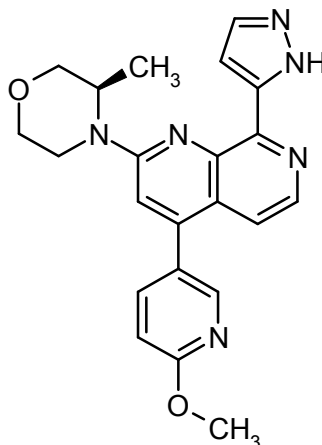
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,36 - 3,40 (m, 1H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,79 - 3,86 (m, 1H), 4,00 - 4,07 (m, 1H), 4,17 - 4,24 (m, 1H), 4,58 - 4,66 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,41 (s a, 1H).

30 Ejemplo 94

4-(6-fluoropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol) se solubilizó en dioxano (3,2 ml) en argón. Se añadió ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (40 mg, 0,28 mmol) en una porción y después se añadió carbonato de cesio (0,19 g, 0,59 mmol) y complejo PdCl₂(dppf) con diclorometano (11 mg, 0,014 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C. La reacción después se enfrió a ta y se filtró. El material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (mezcla de hexano/acetato de etilo). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en metanol (1,4 ml) y se añadió ácido clorhídrico 3 N (1,4 ml). La mezcla se agitó durante la noche a ta y después se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3 M. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). El compuesto del título se obtuvo con un 10 % de rendimiento (5 mg).

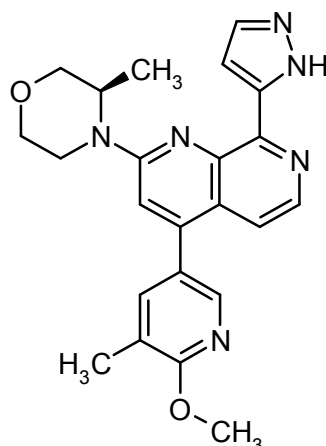
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,35 - 3,41 (m, 1H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,79 - 3,86 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 1H), 4,62 - 4,71 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,62 - 7,68 (m, 1H), 8,21 - 8,29 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 13,43 (s a, 1H).

Ejemplo 95**4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

Se solubilizó 4-(6-fluoropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina (10 mg, 0,026 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. Después se añadió metóxido de sodio a la mezcla (7,1 mg, 0,13 mmol) y la reacción se agitó durante otras 18 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico) y el compuesto del título se obtuvo con un 59 % de rendimiento (6,3 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,50 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,79 - 3,86 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 1H), 4,61 - 4,71 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 13,41 (s a, 1H).

Ejemplo 96**4-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

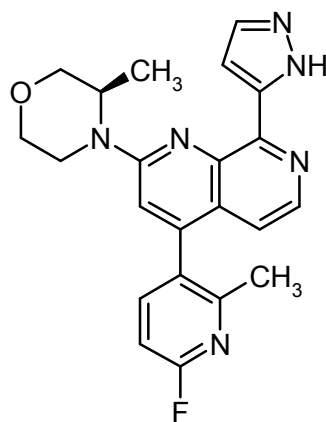


Se solubilizó 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina (13 mg, 0,031 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. Después se añadió metóxido de sodio a la mezcla (8,3 mg, 0,16 mmol) y la reacción se agitó durante otras 18 horas a 50 °C. Se añadió metóxido de sodio de nuevo (8,3 mg, 0,16 mmol) y la reacción se agitó durante 24 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico) y el compuesto del título se obtuvo con un 93 % de rendimiento (12 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (dd, 3H), 2,04 (s, 3H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 3,89 - 3,96 (m, 3H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 4,56 - 4,67 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,00 - 7,06 (m, 1H), 7,39 - 7,47 (m, 2H), 7,64 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,41 (s a, 1H).

Ejemplo 97

4-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

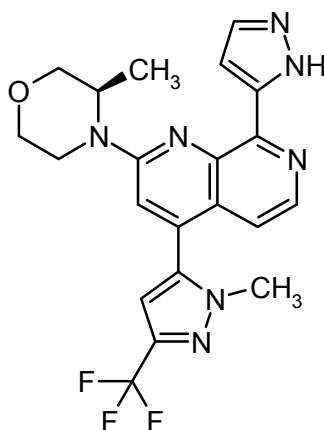


El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol) se solubilizó en dioxano (3,2 ml) en argón. Se añadió ácido (6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)borónico (44 mg, 0,28 mmol) en una porción y después se añadió carbonato de cesio (0,19 g, 0,59 mmol) y complejo PdCl₂(dppf) con diclorometano (11 mg, 0,014 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C. La reacción después se enfrió a ta y se filtró. El material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico) seguida por cromatografía ultrarrápida en columna (mezcla de hexano/acetato de etilo). El compuesto del título se obtuvo con un 68 % de rendimiento (41 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,29 (t, 3H), 2,21 (d, 3H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,17 - 4,27 (m, 1H), 4,56 - 4,66 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,94 (t, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,43 (s a, 1H).

Ejemplo 98

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

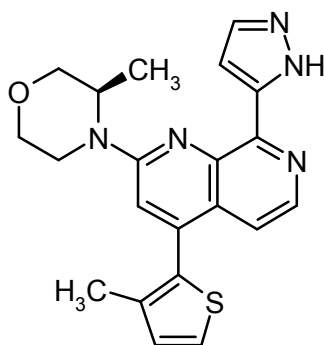


El Intermediario-18 (0,060 g, 0,14 mmol) se solubilizó en dioxano (3,3 ml) en argón. Se añadió ácido [1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]borónico (56 mg, 0,28 mmol) en una porción y después se añadió carbonato de cesio (0,19 g, 0,58 mmol) y complejo PdCl₂(dppf) con diclorometano (11 mg, 0,014 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C. La reacción después se enfrió a ta y se filtró. El material filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (mezcla de hexano/acetato de etilo) seguida por TLC preparativa (mezcla de hexano/MTBE). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en metanol (1 ml) y se añadió ácido clorhídrico 3 N (2 ml). La mezcla se agitó durante la noche a ta y después se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3 M. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó a presión reducida a 60 °C. El compuesto del título se obtuvo con 6 % de rendimiento (4 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,79 - 3,87 (m, 4H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 1H), 4,59 - 4,68 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,45 (s a, 1H).

15 Ejemplo 99

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metil-2-tienil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

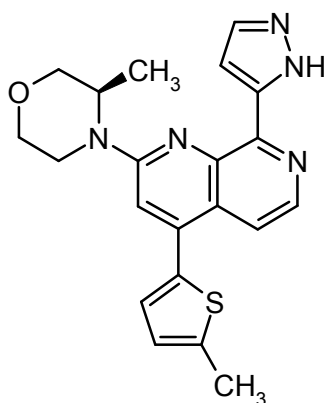


El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol), ácido (3-metil-tiofen-2-il)borónico (40 mg, 0,28 mmol), carbonato de potasio ac. (0,21 ml, 2 M) y PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg, 0,019 mmol) se solubilizaron en dimetoxietano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130 °C en irradiación de microondas. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se secó mediante filtración y el material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en metanol (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico 3 M (2 ml). La reacción se agitó durante la noche a ta y después se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3 M. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó a presión reducida a 60 °C. El compuesto del título se obtuvo con un 66 % de rendimiento (38 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 3,99 - 4,08 (m, 1H), 4,15 - 4,25 (m, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,35 (s a, 1H).

30 Ejemplo 100

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(5-metil-2-tienil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

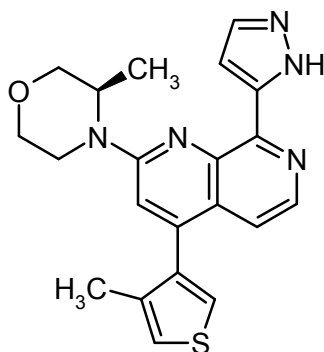


5 El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol), ácido (5-metil-tiofen-2-il)borónico (40 mg, 0,28 mmol), carbonato de potasio ac. (0,21 ml, 2 M) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) se solubilizaron en dimetoxietano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130 °C en irradiación de microondas. Después de enfriar a ta, la mezcla de
 10 reacción se secó mediante filtración y el material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en metanol (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico 3 M (2 ml). La reacción se agitó durante la noche a ta y después se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3 M. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó a presión reducida a 60 °C. El compuesto del título se obtuvo con un 67 % de rendimiento (39 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,28 (d, 3H), 2,57 (d, 3H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,15 - 4,23 (m, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,34 - 7,45 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 13,40 (s a, 1H).

Ejemplo 101

15 **2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metil-3-tienil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

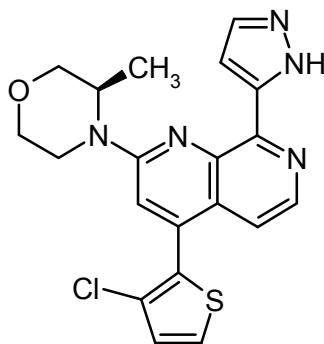


20 El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol), ácido (4-metil-tiofen-3-il)borónico (40 mg, 0,28 mmol), carbonato de potasio ac. (0,21 ml, 2 M) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) se solubilizaron en dimetoxietano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130 °C en irradiación de microondas. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se secó mediante filtración y el material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en diclorometano (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico 3 M (2 ml). La reacción se agitó durante la noche a ta y después se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3 M y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El
 25 compuesto del título se obtuvo con un 76 % de rendimiento (45 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,03 (d, 3H), 3,33 (s, 1H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,77 - 3,84 (m, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 4,57 - 4,67 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 13,40 (s a, 1H).

Ejemplo 102

30 **4-(3-cloro-2-tienil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

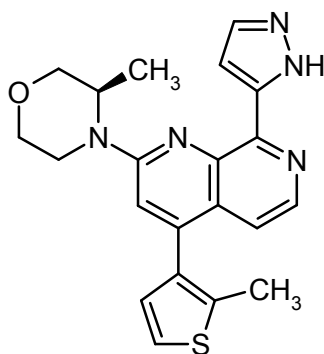


El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol), ácido (3-clorotiofen-2-il)borónico (46 mg, 0,28 mmol), carbonato de potasio ac. (0,21 ml, 2 M) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) se solubilizaron en dimetoxietano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130 °C en irradiación de microondas. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se secó mediante filtración y el material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/hidróxido de amonio). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en metanol (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico 3 M (2 ml). La reacción se agitó durante la noche a ta y después se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3 M. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó a presión reducida a 60 °C. El compuesto del título se obtuvo con 4 % de rendimiento (2 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,34 - 3,39 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 3,99 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,41 (s a, 1H).

Ejemplo 103

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(2-metil-3-tienil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

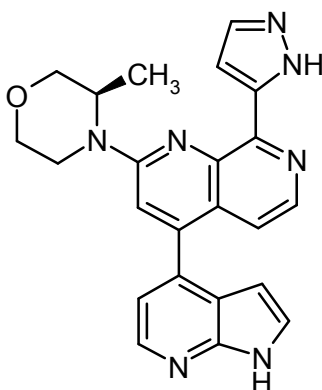


El Intermediario-10 (0,10 g, 0,19 mmol), pinacol éster de ácido 2-metiltiofen-3-borónico (85 mg, 0,38 mmol), carbonato de potasio ac. (0,28 ml, 2 M) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13 mg, 0,019 mmol) se solubilizaron en dimetoxietano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130 °C en irradiación de microondas. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se secó mediante filtración y el material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en metanol (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml). La reacción se agitó durante la noche a ta y después se basificó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con un 48 % de rendimiento (37 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,28 (d, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,34 - 3,38 (m, 1H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,66 - 3,75 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 1H), 4,57 - 4,66 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,63 (s a, 1H), 8,31 (d, 1H), 13,41 (s a, 1H).

Ejemplo 104

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1,7-naftiridina

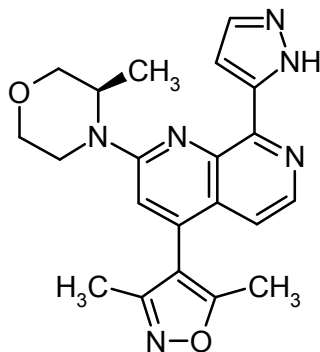


El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 h-pirrol[2,3-b]piridina (69 mg, 0,28 mmol), carbonato de potasio ac. (0,21 ml, 2 M) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) se solubilizaron en dimetoxietano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130 °C en irradiación de microondas. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en metanol (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml). La reacción se agitó durante la noche a ta y después se basificó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con un 71 % de rendimiento (43 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,31 (d, 3H), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 3,57 (t, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 6,13 - 6,18 (m, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,63 - 7,67 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 11,96 (s a, 1H), 13,44 (s a, 1H).

15 Ejemplo 105

4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

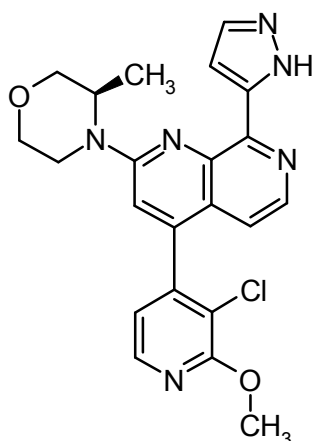


El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol), ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (40 mg, 0,28 mmol), carbonato de potasio ac. (0,21 ml, 2 M) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) se solubilizaron en dimetoxietano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130 °C en irradiación de microondas. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en metanol (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml). La reacción se agitó durante la noche a ta y después se basificó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con un 42 % de rendimiento (24 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,35 - 3,40 (m, 1H), 3,57 (t, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,43 (s a, 1H).

30 Ejemplo 106

4-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

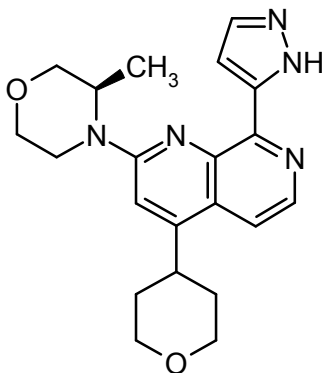


El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol), ácido 3-cloro-2-metoxipiridin-4-borónico (53 mg, 0,28 mmol), carbonato de potasio ac. (0,21 ml, 2 M) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) se solubilizaron en dimetoxietano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130 °C en irradiación de microondas. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en metanol (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml). La reacción se agitó 2 horas a ta y después se basificó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con un 22 % de rendimiento (14 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,25 - 1,33 (m, 3H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,74 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 4,04 (s, 4H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 4,55 - 4,64 (m, 1H), 7,01 - 7,06 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 1H), 8,25 - 8,34 (m, 2H), 13,42 (s a, 1H).

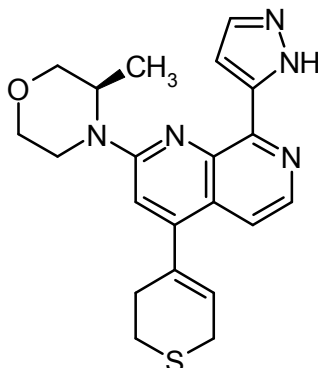
Ejemplo 107

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,7-naftiridina



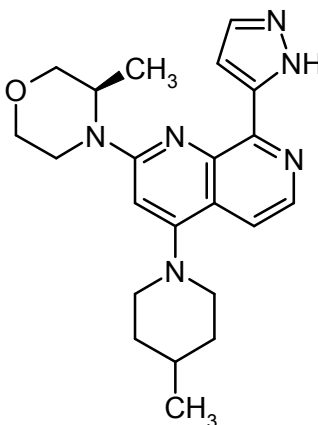
El Intermediario-18 (0,10 g, 0,22 mmol) y pinacol éster de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (95 mg, 0,43 mmol) se solubilizaron en dioxano (5 ml). Se añadieron carbonato de cesio (0,28 g, 0,87 mmol) y complejo $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ con diclorometano (18 mg, 0,021 mmol) en forma secuencial. La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C. Se añadió pinacol éster de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (53 mg, 0,22 mmol) y la reacción se agitó durante 48 horas a 110 °C. La reacción después se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se solubilizó en diclorometano (6 ml) y se añadió ácido clorhídrico 1 M (1,2 ml). La reacción se agitó durante la noche y se basificó usando una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto (42 mg) se solubilizó en metanol (2 ml) y se hidrogenó en un autoclave (1,05 MPa) a ta durante 18 horas usando Pd/C al 10 % (20 mg). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (mezcla de hexano/acetato de etilo) y el compuesto del título se obtuvo con un 10 % de rendimiento (11 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,26 (d, 3H), 1,73 - 1,81 (m, 2H), 1,89 (cd, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,50 - 3,58 (m, 2H), 3,59 - 3,67 (m, 2H), 3,70 - 3,75 (m, 1H), 3,79 - 3,84 (m, 1H), 3,96 - 4,09 (m, 3H), 4,19 (d, 1H), 4,60 - 4,70 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,36 (s a, 1H).

Ejemplo 108**4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

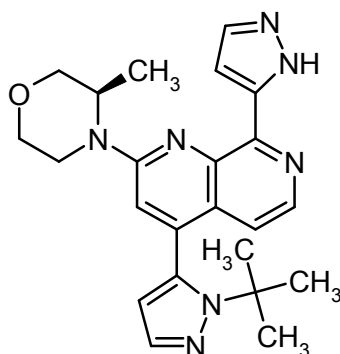
5 El Intermediario-10 (0,30 g, 0,53 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,25 g, 1,1 mmol), carbonato de potasio ac. (0,85 ml, 2 M) y PdCl₂(PPh₃)₂ (40 mg, 0,056 mmol) se solubilizaron en dimetoxietano (12 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130 °C en irradiación de microondas. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se secó mediante filtración y el material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en diclorometano y se lavó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con un 45 % de rendimiento (100 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,27 (d, 3H), 2,56 - 2,62 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 3,26 - 3,32 (m, 1H), 3,36 - 3,40 (m, 2H), 3,55 (td, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,81 (d, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,57 - 4,64 (m, 1H), 6,00 - 6,04 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,62 (s a, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,38 (s a, 1H).

Ejemplo 109**2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metilpiperidin-1-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

20 El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol) se solubilizó en N-metil-2-pirrolidona (2 ml) y se añadió 4-metilpiperidina (0,061, 51 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución parcialmente saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,98 (d, 3H), 1,21 (d, 4H), 1,35 - 1,49 (m, 2H), 1,49 - 1,63 (m, 1H), 1,75 (d, 2H), 2,69 - 2,82 (m, 2H), 3,19 - 3,28 (m, 1H), 3,39 - 3,50 (m, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,77 (d, 1H), 4,03 - 4,10 (m, 1H), 4,52 (dd, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 13,31 (s a, 1H).

Ejemplo 110**4-(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**



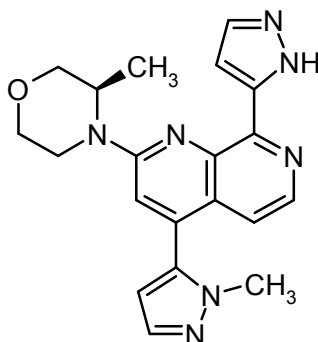
El Intermediario-10 (0,1 g, 0,19 mmol), pinacol éster de ácido 1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-borónico (95 mg, 0,038 mmol), carbonato de potasio ac. (0,81 ml, 2 M) y PdCl₂(PPh₃)₂ (13 mg, 0,019 mmol) se solubilizaron en dimetoxietano (7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130 °C en irradiación de microondas.

5 Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se secó mediante filtración y el material filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida, se solubilizó en metanol (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a ta y después se detuvo con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con un 18 % de rendimiento (15 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,21 - 1,31 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 3,35 - 3,41 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 3,67 - 3,76 (m, 1H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 4,00 - 4,10 (m, 1H), 4,17 - 4,27 (m, 1H), 4,56 - 4,65 (m, 1H), 6,34 - 6,40 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,59 - 7,68 (m, 3H), 8,30 - 8,35 (m, 1H), 13,44 (s a, 1H).

15 Ejemplo 111

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



El Intermediario-10 (0,5 g, 0,95 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (415 mg, 1,9 mmol), carbonato de potasio ac. (1,4 ml, 2 M) y PdCl₂(PPh₃)₂ (67 mg, 0,094 mmol) se solubilizaron en dimetoxietano (60 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 130 °C en irradiación de microondas. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de silicio y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (mezcla de hexano/acetato de etilo/etanol). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y se solubilizó en ácido sulfúrico conc. (5 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a ta. La mezcla después se vertió sobre hielo y se basificó usando carbonato ácido de sodio sólido. La suspensión se filtró y el sólido se agitó con etanol a 40 °C, se filtró y se secó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con un 78 % de rendimiento (0,28 g).

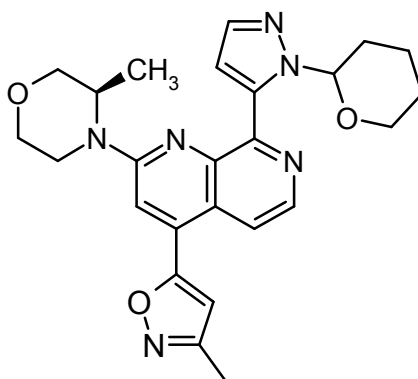
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,30 - 3,40 (m, 1H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,77 (m, 4H), 3,79 - 3,86 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,18 - 4,28 (m, 1H), 4,60 - 4,69 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,63 - 7,69 (m, 2H), 8,35 (d, 1H), 13,42 (s a, 1H).

30 Ejemplo 112

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

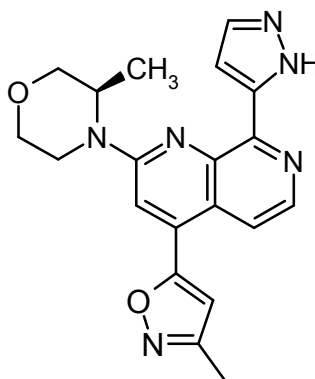
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-w1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



5 Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 79 mg (0,38 mmol) de 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-oxazol, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de MeCN y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapla b:**

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



15 Una solución de 160 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 6,7 ml de metanol y 0,35 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 4 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

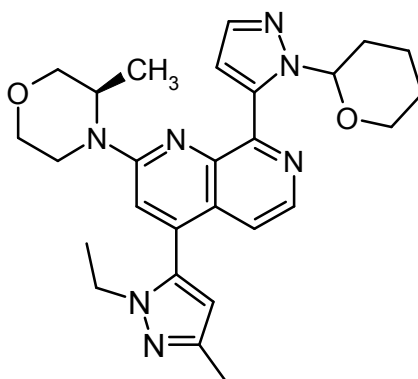
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (3H), 2,40 (3H), 3,37 (1H), 3,51-3,64 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,00-4,11 (1H), 4,23 (1H), 4,58-4,72 (1H), 7,22 (1H), 7,36-7,44 (1H), 7,59-7,67 (1H), 7,79 (1H), 7,92 (1H), 8,43 (1H), 13,36-13,48 (1H).

Ejemplo 113

4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapla a:

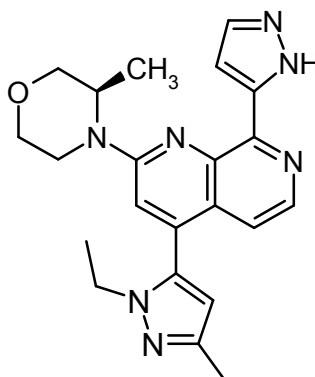
25 **4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



5 Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 90 mg (0,38 mmol) de 1-etil-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de MeCN y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapas b:**

4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



15 Una solución de 127 mg de 4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 2,5 ml de metanol y 0,26 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 18 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

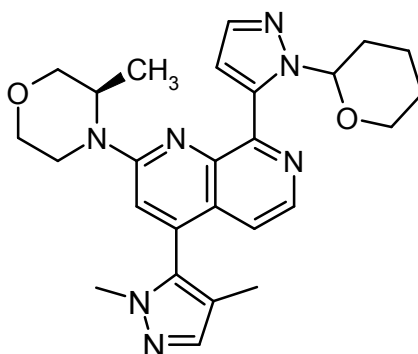
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,20 (3H), 1,29 (3H), 2,28 (3H), 3,51 - 3,63 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 3,89 (2H), 4,05 (1H), 4,22 (1H), 4,63 (1H), 6,33 (1H), 7,24 (1H), 7,43 (1H), 7,54 (1H), 7,64 (1H), 8,35 (1H), 13,44 (1H).

Ejemplo 114

4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapas a:

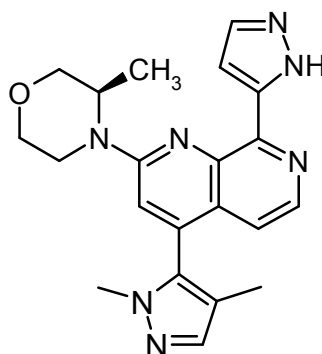
25 **4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53 mg (0,38 mmol) de ácido 1(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de MeCN y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etap a b:**

4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 102 mg de 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 4,2 ml de metanol y 0,22 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 12 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

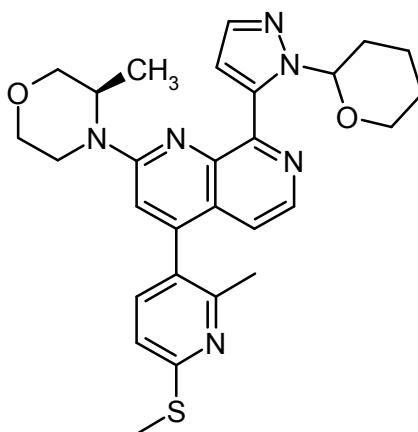
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (3H), 1,88 (3H), 3,49 - 3,69 (4H), 3,69 - 3,76 (1H), 3,82 (1H), 4,06 (1H), 4,25 (1H), 4,64 (1H), 7,05 (1H), 7,44 (1H), 7,50 (1H), 7,58 (1H), 7,65 (1H), 8,35 (1H), 13,44 (1H).

Ejemplo 115

4-[2-metil-6-(metilsulfanil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etap a:

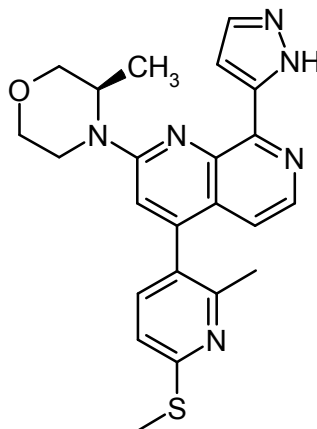
4-[2-metil-6-(metilsulfanil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 26 mg (0,14 mmol) de ácido [2-metil-6-(metilsulfanil)piridin-3-il]borónico, 11 mg (0,014 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1), Pd(dppf)Cl₂ y 49 mg (0,36 mmol) de carbonato de potasio en 3,0 ml de MeCN y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapla b:**

4-[2-metil-6-(metilsulfanil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 119 mg de 4-[2-metil-6-(metilsulfanil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 5,5 ml de metanol y 0,23 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 15 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

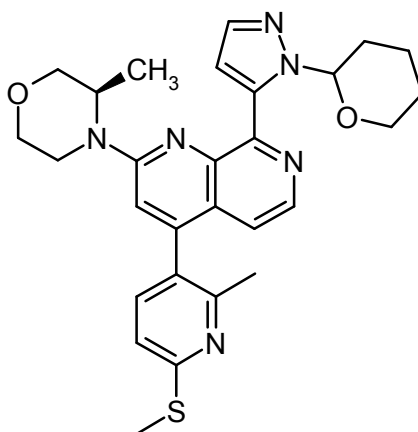
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (3H), 2,24 (3H), 2,55 - 2,63 (3H), 3,49 - 3,64 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 3,98 - 4,13 (1H), 4,22 (1H), 4,61 (1H), 7,05 (1H), 7,32 (1H), 7,37 - 7,53 (2H), 7,53 - 7,70 (2H), 8,30 (1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 116

4-[2-metil-6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapla a:

25 **4-[2-metil-6-(metilsulfanil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**

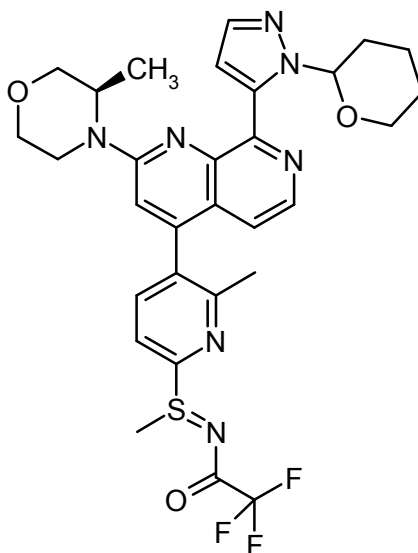


Una suspensión de 250 mg (0,47 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 87 mg (0,47 mmol) de ácido [2-metil-6-(metilsulfanil)piridin-3-il]borónico, 38 mg (0,047 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 164 mg (1,19 mmol) de carbonato de potasio en 10,0 ml de MeCN y 3,3 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde Hex al 100 % hasta EtOAc al 100 %) para dar 170 mg (0,33 mmol) del producto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,15 - 1,35 (3H), 1,46 (2H), 1,52 - 1,69 (1H), 1,88 - 2,07 (2H), 2,25 (3H), 2,30 - 2,45 (1H), 2,56 - 2,64 (3H), 3,14 - 3,29 (2H), 3,39 - 3,55 (1H), 3,58 - 3,68 (1H), 3,68 - 3,82 (2H), 3,97 (1H), 4,18 (1H), 4,52 (1H), 6,08 - 6,22 (1H), 6,93 - 7,06 (1H), 7,10 (1H), 7,32 (1H), 7,37 - 7,48 (1H), 7,56 - 7,68 (2H), 8,33 (1H).

15 Etapa b:

2,2,2-trifluoro-N-[metil(6-metil-5-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2-il)-λ⁴-sulfaniliden]acetamida

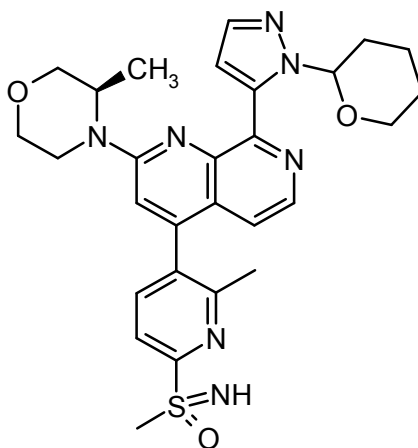


En una atmósfera de argón, una solución de 43 mg (0,38 mmol) de 2,2,2-trifluoroacetamida en 0,20 ml de THF se añadió por goteo a una solución de 24 mg (0,25 mmol) de *tert*-butóxido de sodio en 0,25 ml de THF, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. Después, se añadió una solución recién preparada de 47 mg (0,16 mmol) de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en 0,25 ml de THF por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. Después la mezcla se agitó durante 10 minutos a 10 °C. Finalmente, se añadió una solución de 130 mg (0,25 mmol) de 4-[2-metil-6-(metilsulfanil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en 0,8 ml de THF por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por

debajo de 10 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas a 10 °C y después a temperatura ambiente durante la noche. El lote se diluyó con 1,0 ml de tolueno en enfriamiento y se añadió una solución acuosa de 32 mg (0,25 mmol) de sulfito de sodio en 0,9 ml de agua de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 15 °C. El lote se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio, se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar 28 mg del producto deseado que contenía impurezas minoritarias.

Etap a c:

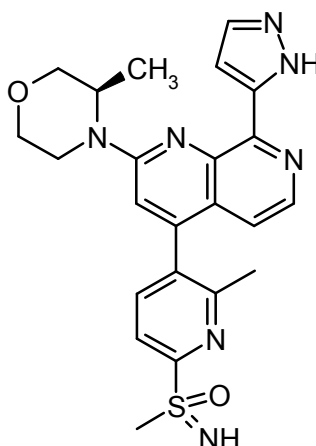
4-[2-metil-6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Se disolvieron 28 mg (0,045 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-[metil(6-metil-5-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-il)-M4-sulfaniliden]acetamida en 0,87 ml de metanol. A esta solución se le añadieron 0,31 ml de agua. El pH se ajustó a 10,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25 %). Se añadieron 23 mg (0,038 mmol) de Oxone® y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron otros 23 mg (0,038 mmol) de Oxone®. El pH se ajustó a 10,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25 %). El lote se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El lote se filtró y el material filtrado se ajustó a pH 6-7 por medio de la adición de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 N. La mezcla se diluyó con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de sulfito de sodio (10 %), se filtró usando un filtro Whatman, y se concentró para dar 10 mg de producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Etap a d:

4-[2-metil-6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 10 mg de 4-[2-metil-6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa c en 1,0 ml de metanol y 0,02 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se

secaron (MgSO_4), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 2 mg (0,004 mmol) del producto deseado.

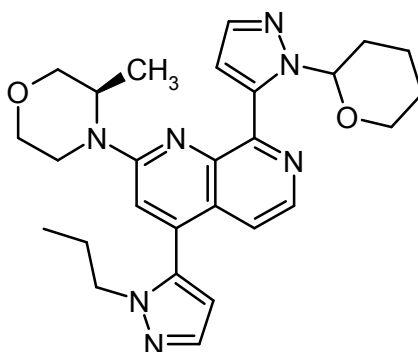
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,23 - 1,40 (3H), 2,22 - 2,41 (3H), 3,25 (3H), 3,38 (1H), 3,46 - 3,65 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,13 - 4,32 (1H), 4,53 (1H), 4,62 (1H), 6,91 - 7,11 (1H), 7,46 (1H), 7,58 (1H), 7,66 (1H), 7,99 - 8,17 (2H), 8,31 (1H).

Ejemplo 117

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-propil-1H-pirazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

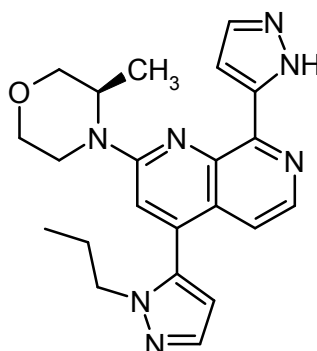
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-propil-1H-pirazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 34 mg (0,14 mmol) de 1-propil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 11 mg (0,014 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) y 49 mg (0,36 mmol) de carbonato de potasio en 3,0 ml de MeCN y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa b:

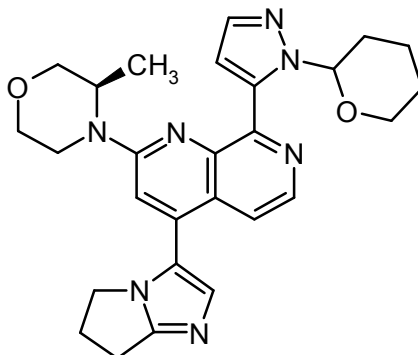
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-propil-1H-pirazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 110 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-propil-1H-pirazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 5,4 ml de metanol y 0,23 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 11 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,64 (3H), 1,29 (3H), 1,63 (2H), 3,34 (1H), 3,59 (1H), 3,73 (1H), 3,82 (1H), 3,89 - 4,02 (2H), 4,02 - 4,12 (1H), 4,23 (1H), 4,63 (1H), 6,55 (1H), 7,21 (1H), 7,44 (1H), 7,57 (1H), 7,60 - 7,74 (2H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

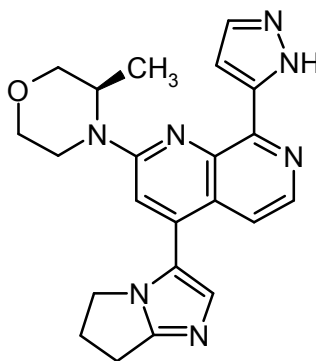
Ejemplo 118

4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**Etapa a:****4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**

5

Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 57 mg (0,38 mmol) de ácido 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-ilborónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de MeCN y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10

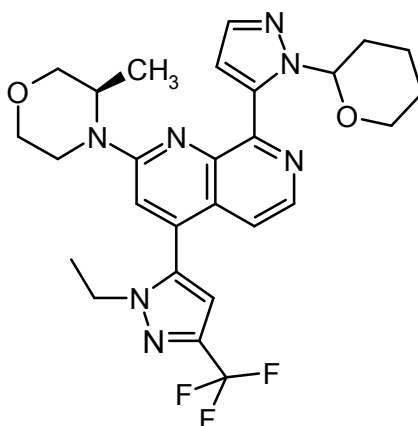
Etapa b:**15 4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

20

Una solución de 166 mg de 4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 3,2 ml de metanol y 0,34 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 1 mg (0,002 mmol) del producto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,19 - 1,42 (3H), 2,54 - 2,71 (2H), 2,81 - 3,00 (2H), 3,58 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 3,97 - 4,15 (3H), 4,21 (1H), 4,63 (1H), 7,29 - 7,51 (3H), 7,64 (1H), 7,78 (1H), 8,37 (1H), 13,42 (1H).

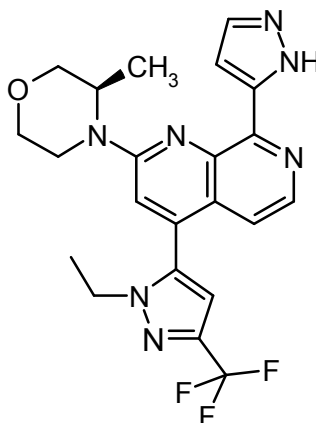
25 Ejemplo 119**4-[1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina****Etapa a:****4-[1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 30 mg (0,14 mmol) de ácido [1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]borónico, 11 mg (0,014 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 49 mg (0,36 mmol) de carbonato de potasio en 3,0 ml de MeCN y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapla b:**

4-[1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 118 mg de 4-[1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 5,2 ml de metanol y 0,22 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 1 mg (0,002 mmol) del producto deseado.

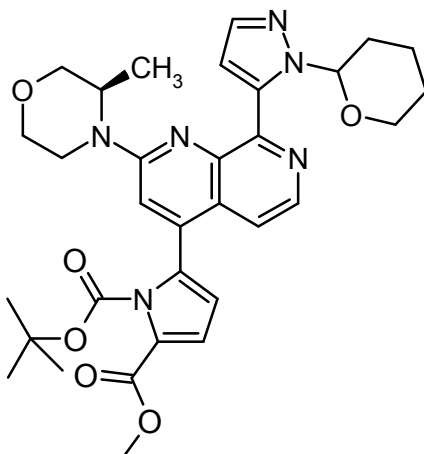
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,11 - 1,38 (6H), 3,36 (1H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,07 (3H), 4,24 (1H), 4,64 (1H), 7,10 (1H), 7,17 (1H), 7,36 - 7,48 (1H), 7,66 (1H), 7,72 (1H), 8,36 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 120

5-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Etapla a:

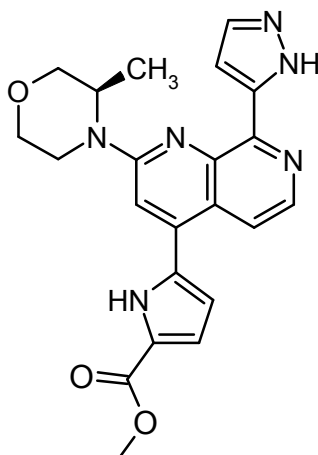
5-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-metilo



Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 38 mg (0,14 mmol) de ácido [1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il]borónico, 11 mg (0,014 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 49 mg (0,36 mmol) de carbonato de potasio en 3,0 ml de MeCN y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapa b:**

5-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo



Una solución de 115 mg de 5-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il]-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-metilo en bruto de la etapa a en 5,5 ml de metanol y 0,23 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

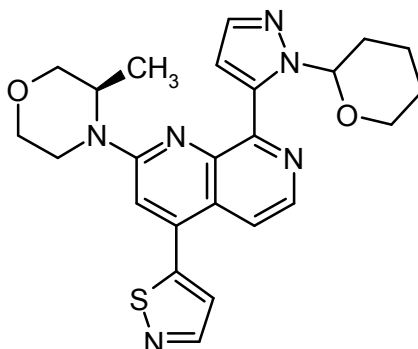
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,32 (3H), 3,36 - 3,44 (1H), 3,52 - 3,65 (1H), 3,72 (1H), 3,78 - 3,93 (4H), 3,99 - 4,16 (1H), 4,24 (1H), 4,66 (1H), 6,72 (1H), 7,03 (1H), 7,39 (1H), 7,49 - 7,59 (1H), 7,59 - 7,70 (1H), 7,84 (1H), 8,38 (1H), 12,60 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 121

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,2-tiazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

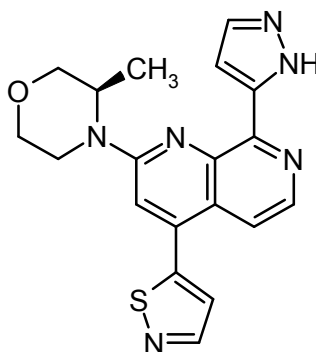
25 **2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-4-(1,2-tiazol-5-il)-1,7-naftiridina**



5 Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 80 mg (0,38 mmol) de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-tiazol, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,3 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapas b:**

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,2-tiazol-5-il)-1,7-naftiridina



15 Una solución de 155 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-4-(1,2-tiazol-5-il)-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 1,5 ml de metanol y 0,39 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

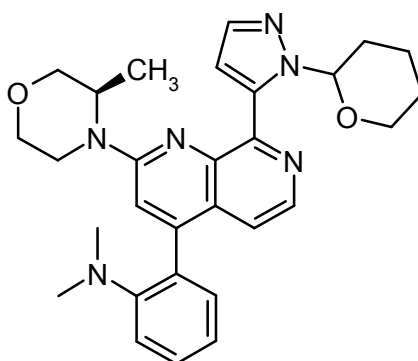
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,40 (1H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,17 - 4,34 (1H), 4,59 - 4,83 (1H), 7,41 (1H), 7,57 - 7,75 (3H), 7,89 (1H), 8,40 (1H), 8,80 (1H), 13,39 (1H).

Ejemplo 122

N,N-dimetil-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina

Etapas a:

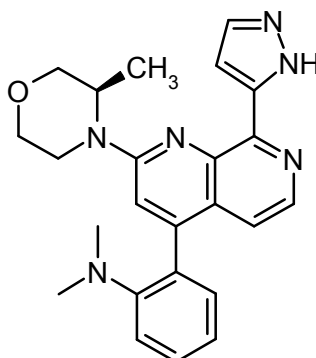
25 **N,N-dimetil-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina**



5 Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 63 mg (0,38 mmol) de ácido [2-(dimetilamino)fenil]borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapla b:**

N,N-dimetil-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina



15 Una solución de 180 mg de N,N-dimetil-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina en bruto de la etapa a en 1,7 ml de metanol y 0,42 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 40 mg (0,10 mmol) del producto deseado.

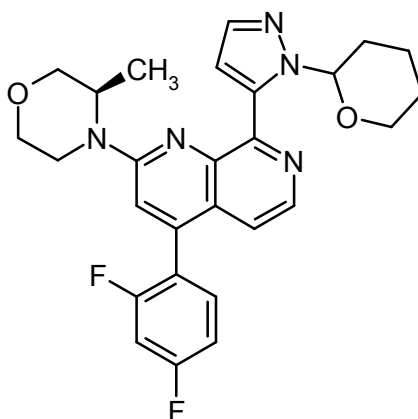
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,28 (3H), 2,45 (6H), 3,60 (1H), 3,70 - 3,78 (1H), 3,78 - 3,86 (1H), 3,97 - 4,12 (1H), 4,21 (1H), 4,59 (1H), 7,03 - 7,19 (2H), 7,19 - 7,29 (2H), 7,36 - 7,54 (3H), 7,64 (1H), 8,25 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 123

4-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapla a:

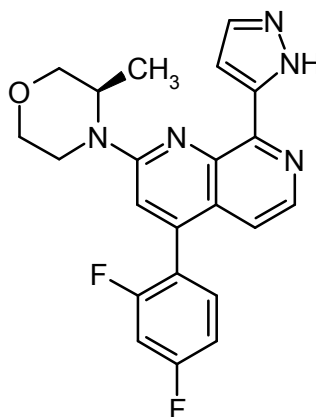
4-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 60 mg (0,38 mmol) de ácido (2,4-difluorofenil)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 90 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapla b:**

4-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 126 mg de 4-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 5,7 ml de metanol y 0,26 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 12 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

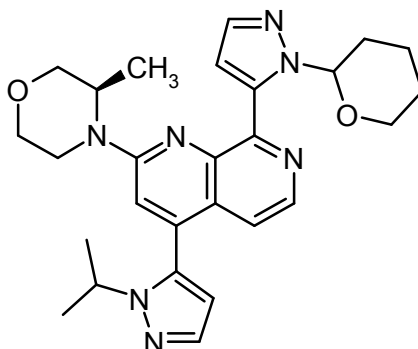
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (3H), 3,38 (1H), 3,57 (1H), 3,68 - 3,75 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,22 (1H), 4,64 (1H), 7,17 (1H), 7,31 - 7,38 (1H), 7,42 (1H), 7,49 - 7,58 (2H), 7,60 - 7,70 (2H), 8,32 (1H), 13,18 (1H).

Ejemplo 124

4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapla a:

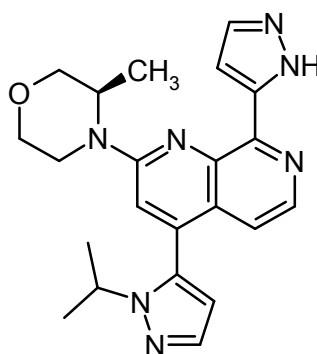
4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



5 Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 58 mg (0,38 mmol) de ácido (1-isopropil-1H-pirazol-5-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 2,0 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 60 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapla b:**

4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



15 Una solución de 126 mg de 4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 4,0 ml de metanol y 0,20 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 14 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

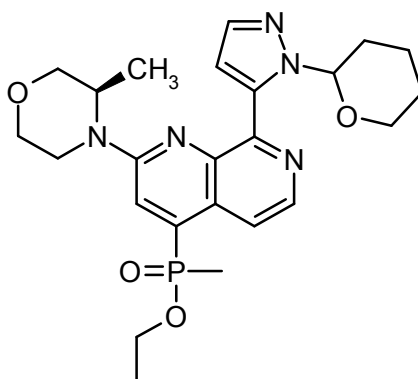
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,32 (9H), 3,59 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,06 (1H), 4,13 - 4,31 (2H), 4,52 - 4,74 (1H), 6,51 (1H), 7,14 (1H), 7,43 (1H), 7,54 (1H), 7,66 (1H), 7,71 (1H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

Ejemplo 125

metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo

Etapla a:

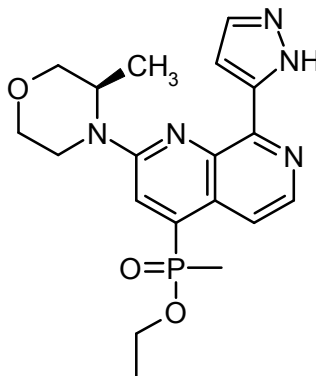
25 **metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo**



5 Una mezcla de 250 mg (0,47 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53 mg (0,47 mmol) metilfosfinato de etilo, 2 mg (0,009 mmol) de acetato de paladio (II), 6 mg (0,01 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y 0,11 ml (0,62 mmol) de etildiisopropilamina en 2,1 ml de DMF y 0,24 ml de 1,2-dimetoxietano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después a 110 °C durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo con una mezcla de THF y acetato de etilo (1:1). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa b:

metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo



15 Una solución de 310 mg de metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo en bruto de la etapa a en 2,9 ml de metanol y 0,75 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 15 mg de una sal aparente del producto deseado. El material se colocó en 13 ml de acetato de etilo y 2 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar 8 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

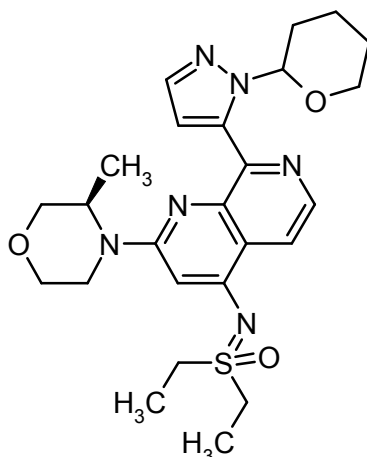
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,18 - 1,28 (3H), 1,28 - 1,37 (3H), 1,81 - 1,97 (3H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,85 (1H), 3,88 - 3,98 (1H), 4,00 - 4,12 (2H), 4,12 - 4,21 (1H), 4,60 (1H), 7,37 (1H), 7,65 (1H), 7,80 (1H), 8,11 (1H), 8,33 - 8,51 (1H), 13,45 (1H).

25 Ejemplo 126

4-[[dietyl(oxido)-λ⁶-sulfaniliden]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

Etapa a:

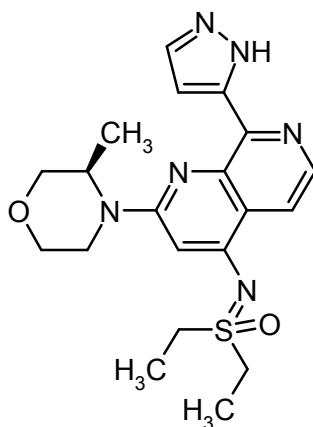
4-[[dietyl(oxido)-λ⁶-sulfaniliden]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



5 En argón, se añadieron 8 mg (0,014 mmol) de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y 7 mg (0,007 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) a una mezcla de 75 mg (0,142 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 22 mg (0,19 mmol) de (S-etilsulfonimidoil)etano y 69 mg (0,21 mmol) de carbonato de cesio en 0,67 ml de tolueno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Etapa b:

10 **4-[[diethyl(oxido)-λ⁶-sulfaniliden]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**



15 Se añadieron 0,14 ml (0,29 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 71 mg de 4-[[diethyl(oxido)-λ⁶-sulfaniliden]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto en 3,2 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 25 mg (0,06 mmol) del producto deseado.

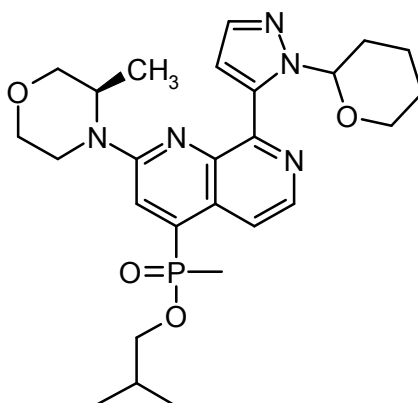
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,25 (3H), 1,29 - 1,40 (6H), 3,20 - 3,31 (1H), 3,48 - 3,67 (5H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 3,94 - 4,14 (2H), 4,39 (1H), 6,84 (s, 1H), 7,34 (1H), 7,60 (1H), 7,88 (1H), 8,29 (1H), 13,35 (1H).

Ejemplo 127

metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de isobutilo

Etapa a:

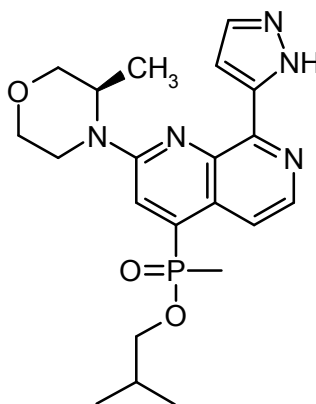
25 **metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de isobutilo**



Una mezcla de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 26 mg (0,19 mmol) de isobutiléster del ácido metilfosfónico, 1 mg (0,004 mmol) de acetato de paladio (II), 2 mg (0,004 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y 0,01 ml (0,25 mmol) de etildiisopropilamina en 0,9 ml de DMF y 0,1 ml de 1,2-dimetoxietano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después a 110 °C durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo con una mezcla de THF y acetato de etilo (1:1). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa b:

metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de isobutilo



Una solución de 135 mg de metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de isobutilo en bruto de la etapa a en 1,2 ml de metanol y 0,3 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 26 mg (0,06 mmol) del producto deseado.

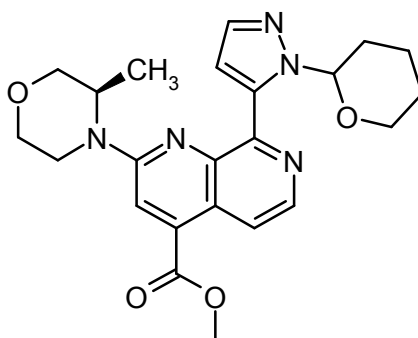
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,88 (6H), 1,31 (3H), 1,90 (3H), 3,30 - 3,45 (1H), 3,52 - 3,64 (2H), 3,72 (1H), 3,76 - 3,91 (2H), 4,07 (1H), 4,11 - 4,27 (2H), 4,47 - 4,71 (1H), 7,37 (1H), 7,64 (1H), 7,79 (1H), 8,10 (1H), 8,44 (1H), 13,41 (1H).

Ejemplo 128

2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}propan-2-ol

Etapa a:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo

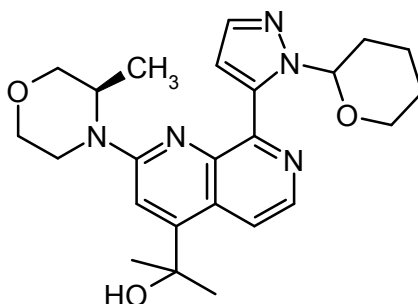


5 En un autoclave, una mezcla de 2527 mg (4,79 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 203 mg (0,48 mmol) de 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 108 mg (0,48 mmol) de acetato de paladio (II) y 1,3 ml de trietilamina (9,6 mmol) en 34 ml de DMF y 18 ml de metanol se purgó con monóxido de carbono a temperatura ambiente. El autoclave se presurizó con monóxido de carbono hasta 1,65 MPa y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El autoclave se despresurizó y después se presurizó con monóxido de carbono hasta 2,09 MPa. La mezcla se agitó a 80 °C durante 20 horas. El autoclave se despresurizó y después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde Hex al 100 % hasta EtOAc al 100 %) para dar 1537 mg (3,51 mmol) del producto deseado.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,22 (3H), 1,35 - 1,52 (2H), 1,52 - 1,72 (1H), 1,82 - 2,05 (2H), 2,28 - 2,45 (1H), 3,14 - 3,31 (2H), 3,43 - 3,57 (1H), 3,57 - 3,85 (3H), 3,91 - 4,05 (4H), 4,12 (1H), 4,40 - 4,61 (1H), 5,90 - 6,18 (1H), 6,89 (1H), 7,59 - 7,68 (1H), 7,86 (1H), 8,19 (1H), 8,47 (1H).

15 **Etapla b:**

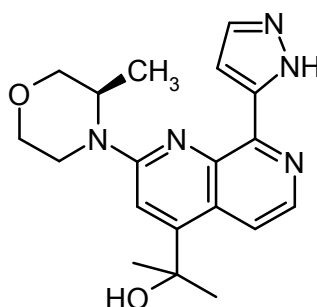
2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}propan-2-ol



20 Se añadieron 0,23 ml (0,69 mmol) de una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico 3,0 M por goteo a una solución agitada de 100 mg (0,23 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo en 3,8 ml de THF a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 150 minutos. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

25 **Etapla c:**

2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}propan-2-ol



Una solución de 91 mg de 2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}propan-2-ol en bruto de la etapa b en 1,8 ml de metanol y 0,21 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 14 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

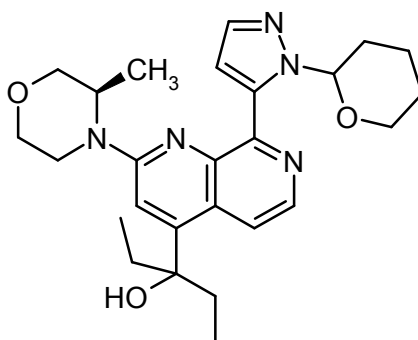
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,28 (3H), 1,69 (6H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,09 - 4,18 (1H), 4,58 (1H), 5,59 (1H), 7,35 (1H), 7,42 (1H), 7,61 (1H), 8,26 - 8,38 (2H), 13,35 (1H).

Ejemplo 129

3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}pentan-3-ol

Etapa a:

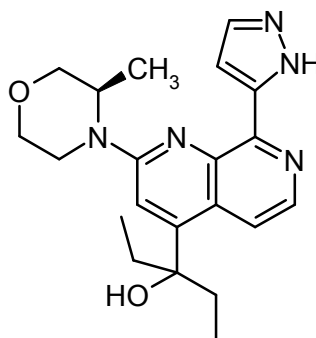
3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}pentan-3-ol



Se añadieron 0,46 ml (1,37 mmol) de una solución de bromuro de etilmagnesio en éter dietílico 3,0 M por goteo a una solución agitada de 200 mg (0,46 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo en 7,7 ml de THF a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 150 minutos. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa b:

3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}pentan-3-ol

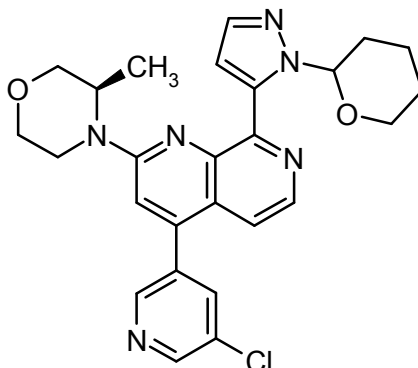


Una solución de 211 mg de 3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}pentan-3-ol en bruto de la etapa a en 5,0 ml de metanol y 0,45 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 6 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

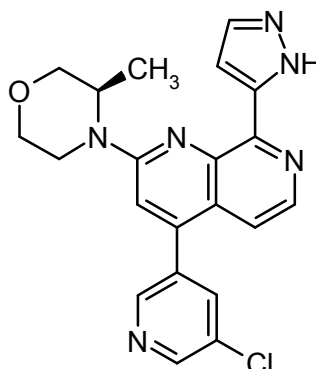
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,66 (6H), 1,26 (3H), 1,84 - 2,07 (2H), 2,17 (2H), 3,59 (1H), 3,75 (1H), 3,84 (1H), 3,99 - 4,15 (2H), 4,51 (1H), 5,17 (1H), 7,35 (1H), 7,53 (1H), 7,61 (1H), 8,11 (1H), 8,31 (1H), 13,34 (1H).

Ejemplo 130

4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:**4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**

- 5 Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 45 mg (0,28 mmol) de ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico, 11 mg (0,014 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 185 mg (0,57 mmol) de carbonato de cesio en 1,0 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 90 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

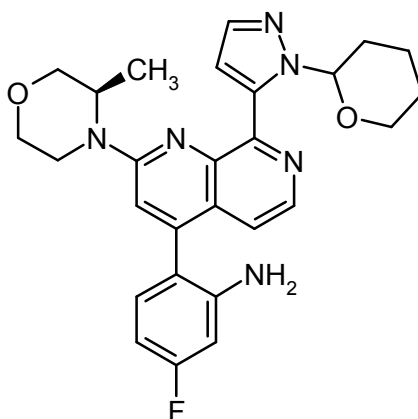
Etapa b:**4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

- 15 Una solución de 120 mg de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 5,0 ml de metanol y 0,24 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 8 mg (0,02 mmol) del producto deseado.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,36 - 3,41 (1H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,25 (1H), 4,55 - 4,77 (1H), 7,38 (1H), 7,43 (1H), 7,59 (1H), 7,66 (1H), 8,26 (1H), 8,35 (1H), 8,75 (1H), 8,83 (1H), 13,34 (1H).

Ejemplo 131

- 25 **5-fluoro-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina**

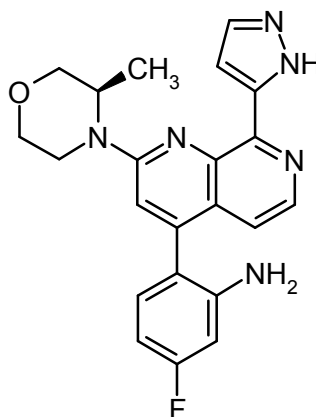
Etapa a:**5-fluoro-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina**



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 90 mg (0,38 mmol) de 5-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de acetonitrilo y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un horno de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapla b:**

5-fluoro-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina



Una solución de 147 mg de 5-fluoro-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina en bruto de la etapa a en 5,8 ml de metanol y 0,30 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 14 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

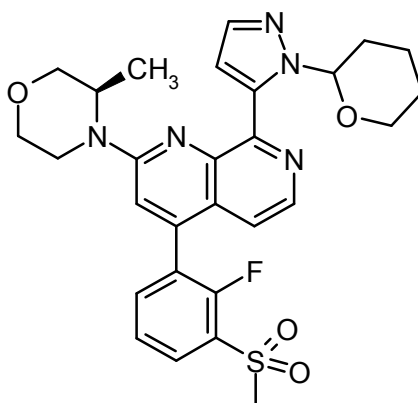
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,48 - 3,65 (1H), 3,66 - 3,77 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,15 - 4,30 (1H), 4,50 - 4,73 (1H), 5,20 (2H), 6,37 - 6,54 (1H), 6,58 (1H), 7,04 (1H), 7,14 (1H), 7,35 (1H), 7,44 (1H), 7,64 (1H), 8,28 (1H), 13,41 (1H).

Ejemplo 132

4-[2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapla a:

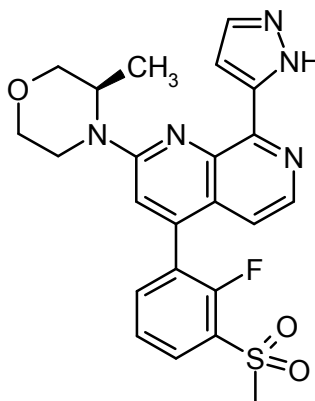
25 **4-[2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 57 mg (0,19 mmol) de 2-[2-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 2,0 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 90 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 Etapa b:

4-[2-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 105 mg de 4-[2-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 3,0 ml de metanol y 0,19 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 14 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

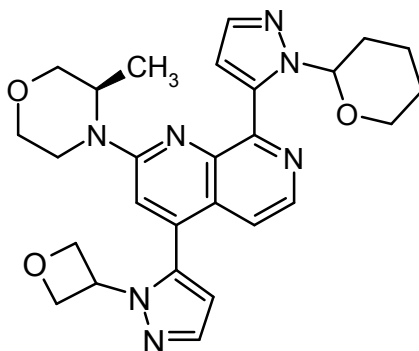
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,32 (3H), 3,36 - 3,44 (4H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,23 (1H), 4,65 (1H), 7,18 (1H), 7,44 (1H), 7,52 - 7,82 (3H), 7,90 - 8,02 (1H), 8,02 - 8,16 (1H), 8,34 (1H), 13,43 (1H).

Ejemplo 133

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-5-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

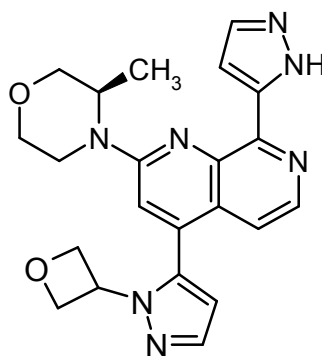
25 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-5-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



5 Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 94 mg (0,38 mmol) de 1-(oxetan-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de acetonitrilo y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un horno de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapla b:**

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-5-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



15 Una solución de 119 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-5-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 3,0 ml de metanol y 0,24 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 11 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

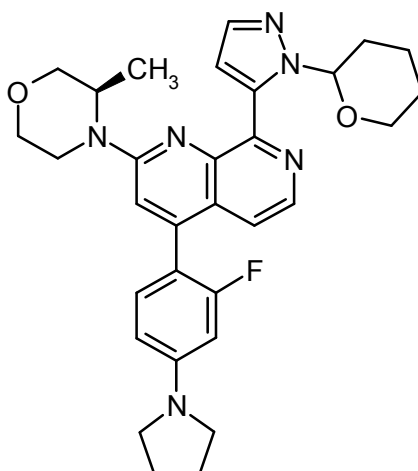
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,19 - 1,39 (3H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,06 (1H), 4,21 (1H), 4,62 (1H), 4,73 (2H), 5,00 (2H), 5,25 - 5,44 (1H), 6,65 (1H), 7,09 (1H), 7,43 (1H), 7,48 (1H), 7,58 - 7,71 (1H), 7,88 (1H), 8,26 - 8,40 (1H), 13,45 (1H).

Ejemplo 134

4-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapla a:

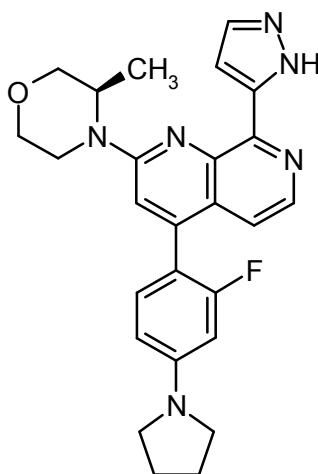
25 **4-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 79 mg (0,38 mmol) de ácido [2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapla b:**

4-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 180 mg de 4-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 1,5 ml de metanol y 0,38 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 44 mg (0,10 mmol) del producto deseado.

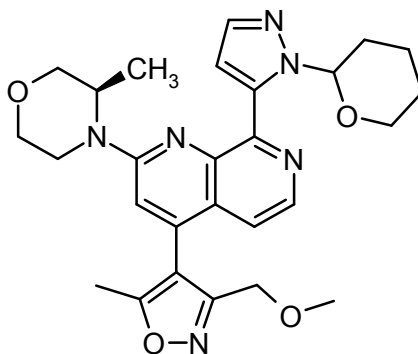
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (3H), 1,96 - 2,07 (4H), 3,27 - 3,33 (4H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,14 - 4,25 (1H), 4,56 - 4,70 (1H), 6,47 - 6,58 (2H), 7,24 - 7,48 (4H), 7,64 (1H), 8,31 (1H), 13,41 (1H).

Ejemplo 135

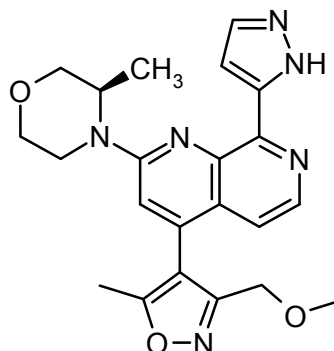
4-[3-(metoximetil)-5-metil-1,2-oxazol-4-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapla a:

25 **4-[3-(metoximetil)-5-metil-1,2-oxazol-4-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-**

5-il]-1,7-naftiridina

Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 24 mg (0,14 mmol) de ácido [3-(metoximetil)-5-metil-1,2-oxazol-4-il]borónico, 11 mg (0,014 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 49 mg (0,36 mmol) de carbonato de potasio en 3,0 ml de acetonitrilo y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un horno de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etap a:**4-[3-(metoximetil)-5-metil-1,2-oxazol-4-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

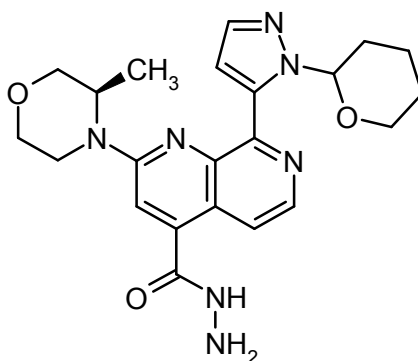
Una solución de 111 mg de 4-[3-(metoximetil)-5-metil-1,2-oxazol-4-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 3,0 ml de metanol y 0,22 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 11 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,25 - 1,36 (3H), 2,34 (3H), 3,09 (3H), 3,37 (1H), 3,59 (1H), 3,73 (1H), 3,83 (1H), 4,07 (1H), 4,20 (1H), 4,37 (1H), 4,50 (1H), 4,54 - 4,64 (1H), 7,29 (1H), 7,41 (1H), 7,55 (1H), 7,65 (1H), 8,34 (1H), 13,14 (1H).

Ejemplo 136**2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

Etap a:

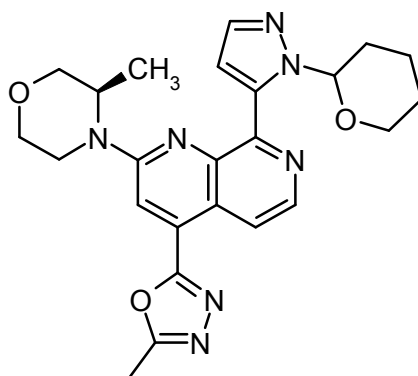
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carbohidrazida



- 5 Se añadieron 0,06 ml (1,14 mmol) de hidrato de hidrazina a una solución de 50 mg (0,11 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo en 2 ml de etanol y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapas b:

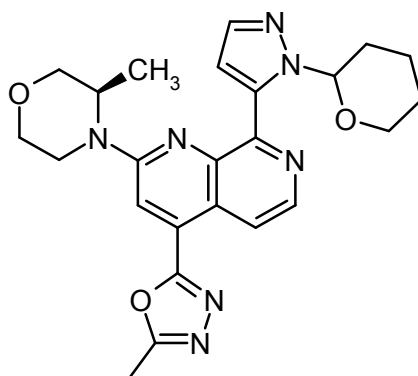
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



- 10 Se añadieron 0,03 ml (0,34 mmol) de ácido trifluoroacético a una solución de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carbohidrazida en bruto de la etapa a en 1,5 ml de ortoacetato de trimetilo. La mezcla se agitó a 95 °C durante 60 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapas c:

- 15 **2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**



- 20 Una solución de 47 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa b en 3,0 ml de metanol y 0,10 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se

filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

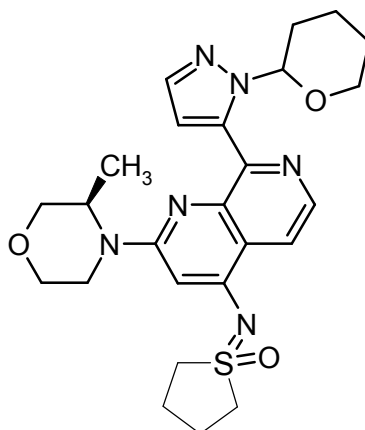
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,31 (3H), 2,63 - 2,82 (3H), 3,37 - 3,46 (1H), 3,59 (1H), 3,74 (1H), 3,85 (1H), 4,08 (1H), 4,21 (1H), 4,65 (1H), 7,40 (1H), 7,66 (1H), 7,96 (1H), 8,49 (1H), 8,62 (1H), 13,45 (1H).

5 Ejemplo 137

1-óxido de N-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}tetrahidro-1H-1λ⁴-tiofen-1-imina

Etapas a:

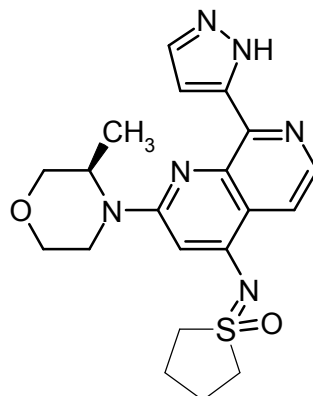
1-óxido de N-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}tetrahidro-1H-1λ⁴-tiofen-1-imina



10 En argón, se añadieron 8 mg (0,014 mmol) de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y 7 mg (0,007 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) a una mezcla de 75 mg (0,142 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 22 mg (0,19 mmol) de 1-óxido de tetrahidro-1H-1λ⁴-tiofen-1-imina y 69 mg (0,21 mmol) de carbonato de cesio en 0,67 ml de tolueno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Etapas b:

1-óxido de N-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}tetrahidro-1H-1λ⁴-tiofen-1-imina



20 Se añadieron 0,15 ml (0,29 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 72 mg de 1-óxido de N-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}tetrahidro-1H-1λ⁴-tiofen-1-imina en bruto en 3,3 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 26 mg (0,06 mmol) del producto deseado.

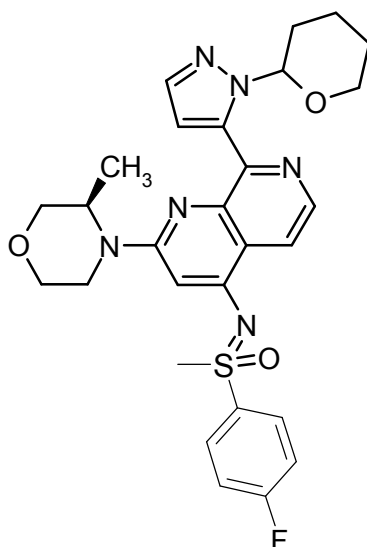
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,26 (3H), 2,07 - 2,24 (2H), 2,24 - 2,37 (2H), 3,18 - 3,30 (1H), 3,44 - 3,69 (5H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 3,95 - 4,13 (2H), 4,44 (1H), 6,67 (1H), 7,35 (1H), 7,60 (1H), 7,89 (1H), 8,29 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 138

- 5 **4-[[[(4-fluorofenil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina, mezcla de 2 diastereoisómeros**

Etapa a:

- 4-[[[(4-fluorofenil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



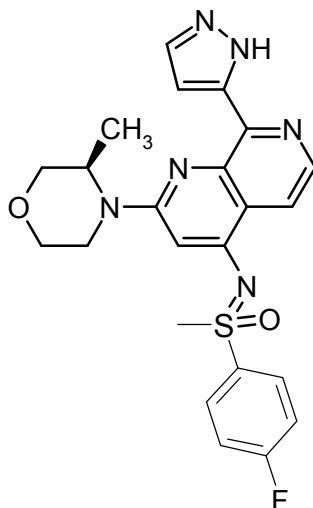
10

- En argón, se añadieron 8 mg (0,014 mmol) de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y 7 mg (0,007 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) a una mezcla de 75 mg (0,142 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 32 mg (0,19 mmol) de 1-fluoro-4-(S-metilsulfonimidoil)benzeno y 69 mg (0,21 mmol) de carbonato de cesio en 0,67 ml de tolueno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

15

Etapa b:

- 20 **4-[[[(4-fluorofenil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina, mezcla de 2 diastereoisómeros**



Se añadieron 0,23 ml (0,29 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 125 mg de 4-
 5-[[[(2-fluorofenil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-
 pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto en 5,1 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
 durante 90 minutos. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se
 extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se
 concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 24 mg
 (0,05 mmol) del producto deseado como una mezcla de 2 estereoisómeros.

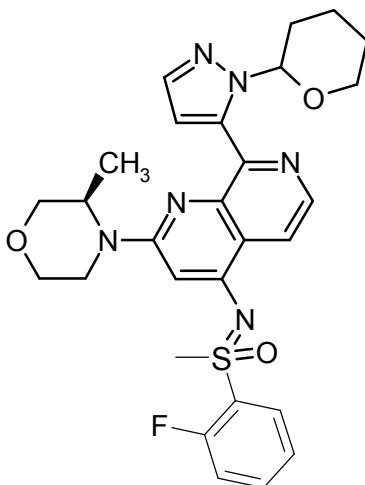
10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0,82 (3H), 1,16 (3H), 3,00 - 3,17 (2H), 3,41 - 3,55 (2H), 3,55 - 3,67 (2H),
 3,67 - 3,78 (8H), 3,78 - 3,92 (2H), 3,98 (3H), 4,14 (1H), 6,44 (1H), 6,56 (1H), 7,28 (2H), 7,49 (4H), 7,56 (2H), 7,92 -
 8,17 (6H), 8,33 (2H), 13,29 (2H).

Ejemplo 139

4-[[[(2-fluorofenil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,7-naftiridina, mezcla de 2 diastereoisómeros

Etapa a:

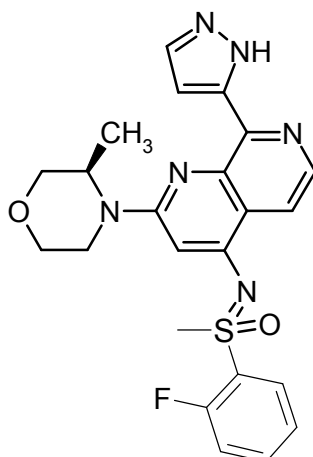
15 **4-[[[(2-fluorofenil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,7-naftiridina**



20 En argón, se añadieron 8 mg (0,014 mmol) de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y 7 mg (0,007 mmol) de
 tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) a una mezcla de 75 mg (0,142 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-
 metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 32 mg (0,19 mmol) de 1-fluoro-2-
 (S-metilsulfonimidoil)benceno y 69 mg (0,21 mmol) de carbonato de cesio en 0,67 ml de tolueno. La mezcla se agitó
 a 110 °C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una
 solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar el
 producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Etapa b:

25 **4-[[[(2-fluorofenil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,7-naftiridina, mezcla de 2 diastereoisómeros**



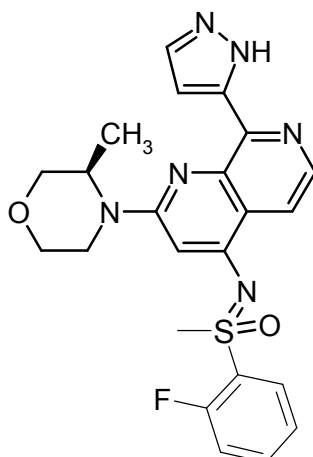
5 Se añadieron 0,20 ml (0,29 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N a una solución de 110 mg de 4-[[[(2-fluorofenil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina en bruto en 4,5 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 28 mg (0,06 mmol) del producto deseado como una mezcla de 2 estereoisómeros.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,82 (3H), 1,15 (3H), 2,99 - 3,17 (2H), 3,46 (2H), 3,57 (1H), 3,60 - 3,67 (1H), 3,71 (2H), 3,74 - 3,92 (8H), 3,92 - 4,06 (3H), 4,12 (1H), 6,47 (1H), 6,52 (1H), 7,27 (2H), 7,38 - 7,54 (4H), 7,56 (2H), 7,73 - 7,84 (2H), 7,91 - 7,96 (2H), 8,11 (1H), 8,11 (1H), 8,27 - 8,34 (2H), 13,28 (2H).

Ejemplos 140 y 141

4-[[[(2-fluorofenil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina, diastereoisómero 1

15 **4-[[[(2-fluorofenil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina, diastereoisómero 2**

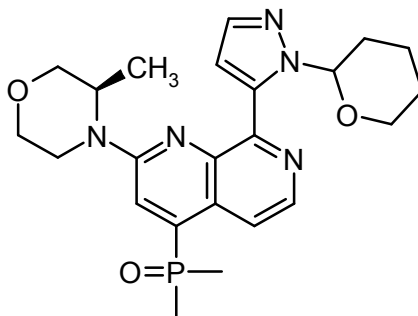


La mezcla de 2 estereoisómeros del Ejemplo 139 se separó en sus estereoisómeros aislados usando HPLC preparativa quiral:

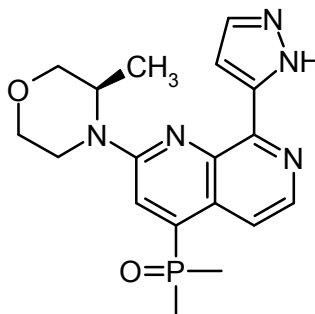
<i>Sistema:</i>	Bomba Labomatic HD-5000, Labomatic SP-3000, Labocord 5000, Labomatic Labcol Vario 4000, Gilson GX-241
<i>Columna:</i>	Chiralpak IA 5 μm 250 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	EtOH / Metanol / dietilamina 50:50:0,1 (v/v/v)
<i>Flujo:</i>	35 ml/min

(continuación)

<i>Temperatura:</i>	temp. amb.		
<i>Solución:</i>	25 mg / 3 ml de DCM/MeOH		
<i>Inyección:</i>	5 x 0,6 ml		
<i>Detección:</i>	UV 254 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	rendimiento
Ejemplo 140 Estereoisómero 1	7,4 – 7,9	93	6 mg (0,01 mmol)
Ejemplo 141 Estereoisómero 2	8,6 – 9,2	93	6 mg (0,01 mmol)

Ejemplo 142**4-(dimetilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**5 **Etapa a:****4-(dimetilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**

10 Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 35 mg (0,32 mmol) de dimetilfosfinóxido, 33 mg (0,028 mmol) de *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio(0) y 0,06 ml (0,43 mmol) de trietilamina en 0,9 ml de acetonitrilo se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15 **Etapa b:****4-(dimetilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

Una solución de 210 mg de 4-(dimetilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-

il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 2,1 ml de metanol y 0,53 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas)

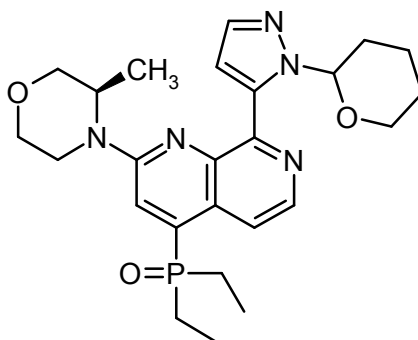
5 para dar 13 mg (0,04 mmol) del producto deseado.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (3H), 1,94 (3H), 1,90 (3H), 3,36 - 3,43 (1H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,85 (1H), 4,07 (1H), 4,18 (1H), 4,55 - 4,71 (1H), 7,37 (1H), 7,54 - 7,74 (2H), 8,32 - 8,51 (2H), 13,40 (1H).

Ejemplo 143

4-(dietilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

10 **Etapa a:**

4-(dietilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

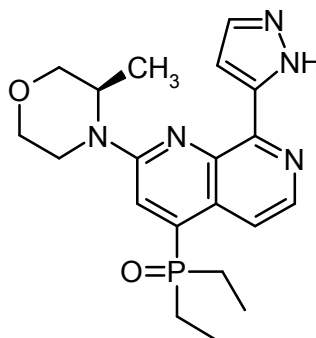


Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 32 mg (0,28 mmol) de óxido de dietilfosfano, 1,3 mg (0,006 mmol) de acetato de paladio (II), 3,5 mg (0,006 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y 0,06 ml (0,37 mmol) de etilidipropilamina en 1,2 ml de DMF y 0,14 ml de 1,2-dimetoxietano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después a 110 °C durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo con una mezcla de THF y acetato de etilo (1:1). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20

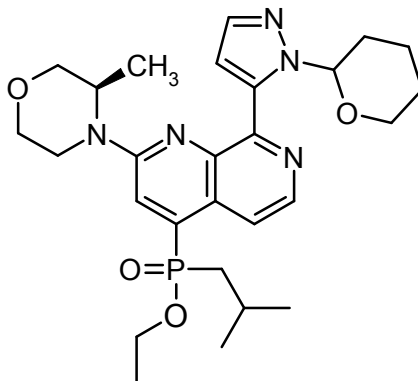
Etapa b:

4-(dietilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

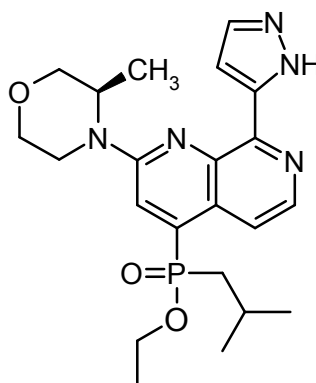


Una solución de 190 mg de 4-(dietilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 1,8 ml de metanol y 0,45 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 25 mg (0,06 mmol) del producto deseado.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,89 - 1,12 (6H), 1,18 - 1,35 (3H), 2,09 - 2,31 (4H), 3,59 (1H), 3,74 (1H), 3,84 (1H), 4,07 (1H), 4,18 (1H), 4,62 (1H), 7,37 (1H), 7,54 - 7,81 (2H), 8,39 (1H), 8,50 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 144**isobutil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo****Etapas a:**5 **isobutil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo**

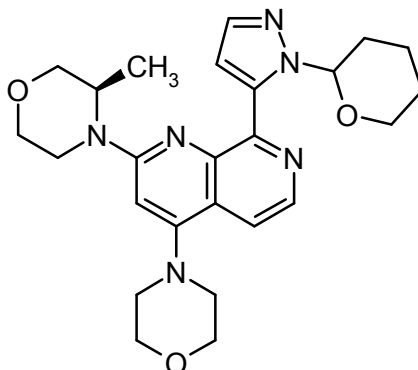
10 Una mezcla de 250 mg (0,47 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 71 mg (0,47 mmol) de (2-metilpropil)fosfinato de etilo, 2,1 mg (0,009 mmol) de acetato de paladio (II), 5,8 mg (0,01 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y 0,11 ml (0,62 mmol) de etildiisopropilamina en 2,1 ml de DMF y 0,24 ml de 1,2-dimetoxietano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después a 110 °C durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo con una mezcla de THF y acetato de etilo (1:1). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapas b:**isobutil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo**

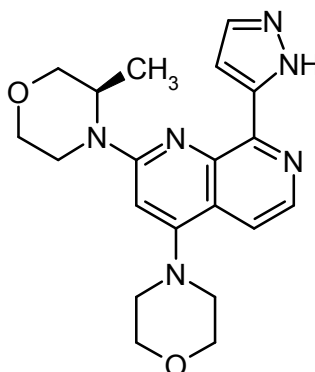
20 Una solución de 456 mg de isobutil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo en bruto de la etapa a en 3,9 ml de metanol y 1,0 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 29 mg (0,07 mmol) del producto deseado.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,79 - 0,96 (3H), 1,03 (3H), 1,13 - 1,42 (6H), 1,90 - 2,19 (4H), 3,59 (1H), 3,73 (1H), 3,79 - 3,93 (2H), 3,97 - 4,27 (3H), 4,42 - 4,72 (1H), 7,38 (1H), 7,64 (1H), 7,81 (1H), 8,10 (1H), 8,45 (1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 14530 **2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

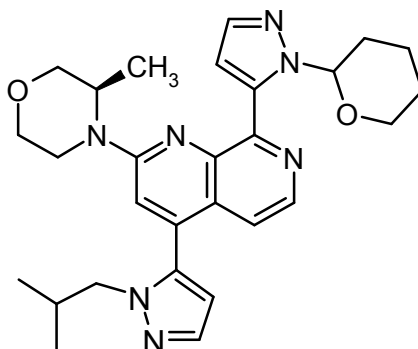
Etapa a:**2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**

- 5 Una mezcla de 50 mg (0,095 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 28 mg (0,32 mmol) de morfolina en 0,14 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 150 minutos en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa b:**10 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

- 15 Una solución de 45 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 0,45 ml de metanol y 0,11 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 16 mg (0,04 mmol) del producto deseado.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,25 (3H), 3,07 - 3,23 (4H), 3,54 (1H), 3,69 (1H), 3,77 - 3,91 (5H), 3,98 - 4,07 (1H), 4,11 (1H), 4,57 (1H), 6,77 (1H), 7,33 (1H), 7,59 (1H), 7,63 (1H), 8,29 (1H), 13,33 (1H).

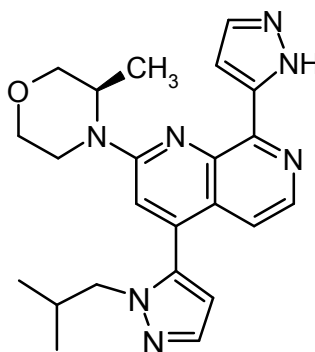
20 Ejemplo 146**4-(1-isobutil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina****Etapa a:****4-(1-isobutil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



5 Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 36 mg (0,14 mmol) de 1-isobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 11 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 49 mg (0,36 mmol) de carbonato de potasio en 3,0 ml de acetonitrilo y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un horno de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapla b:**

4-(1-isobutil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



15 Una solución de 105 mg de 4-(1-isobutil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 3,0 ml de metanol y 0,21 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 8 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

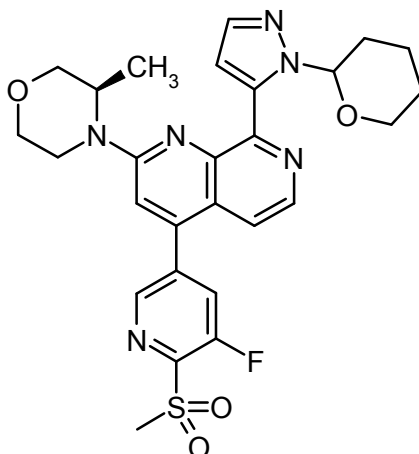
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,64 (6H), 1,16 - 1,36 (3H), 1,82 - 2,04 (1H), 3,50 - 3,67 (1H), 3,69 - 3,96 (4H), 3,98 - 4,14 (1H), 4,23 (1H), 4,62 (1H), 6,56 (1H), 7,23 (1H), 7,44 (1H), 7,57 (1H), 7,65 (1H), 7,71 (1H), 8,36 (1H), 13,43 (1H).

Ejemplo 147

4-[5-fluoro-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapla a:

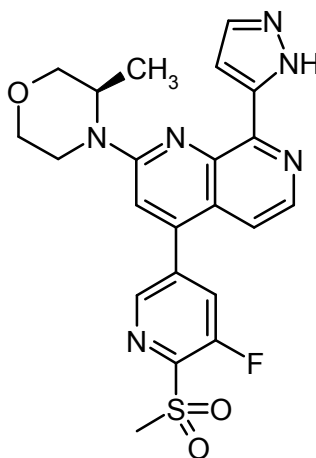
25 **4-[5-fluoro-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



5 Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 86 mg (0,28 mmol) de 3-fluoro-2-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 12 mg (0,014 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 185 mg (0,57 mmol) de carbonato de cesio en 1,0 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etap a b:**

4-[5-fluoro-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



15 Una solución de 118 mg de 4-[5-fluoro-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 1,0 ml de metanol y 0,25 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 1 mg (0,002 mmol) del producto deseado.

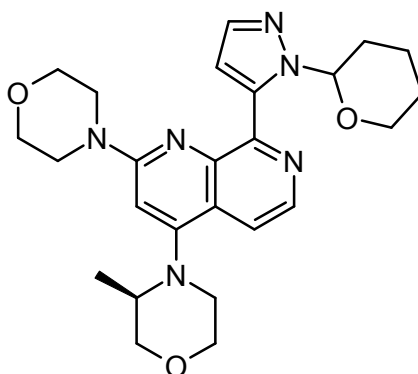
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,27- 1,33 (3H), 3,45 - 3,63 (5H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,23 (1H), 4,65 (1H), 7,33 - 7,54 (2H), 7,64 (2H), 8,34 (1H), 8,43 (1H), 8,80 (1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 148

4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etap a:

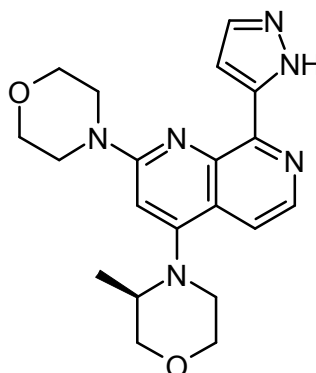
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



- 5 Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 100 mg (0,99 mmol) de (3R)-3-metilmorfolina en 0,43 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante la noche en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etap a b:

4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



- 10 Una solución de 190 mg de 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 1,9 ml de metanol y 0,47 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 18 mg (0,05 mmol) del producto deseado.

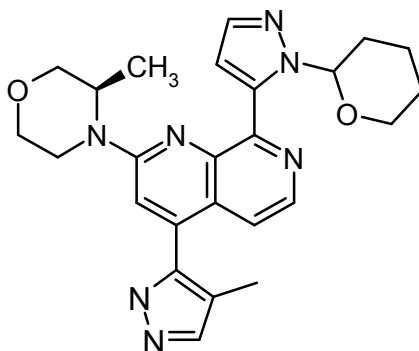
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,93 (3H), 2,82 (1H), 3,38 - 3,47 (1H), 3,54 (1H), 3,65 - 3,86 (10H), 3,91 (1H), 3,98 (1H), 6,96 (1H), 7,36 (1H), 7,61 (1H), 7,71 (1H), 8,33 (1H), 13,35 (1H).

Ejemplo 149

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

- 20 **Etap a a:**

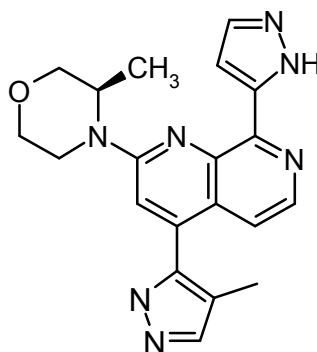
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



5 Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 48 mg (0,38 mmol) de 1-isobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de acetonitrilo y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un horno de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapla b:**

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



15 Una solución de 111 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 5,0 ml de metanol y 0,24 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 12 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

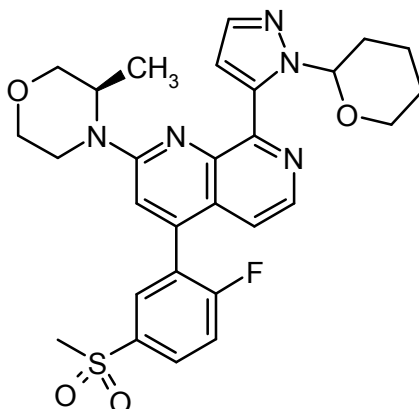
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (3H), 2,07 (3H), 3,59 (1H), 3,73 (1H), 3,83 (1H), 4,06 (1H), 4,20 (1H), 4,62 (1H), 7,25 - 7,52 (2H), 7,64 (2H), 7,76 (1H), 8,34 (1H), 13,11 (1H), 13,41 (1H).

Ejemplo 150

4-[2-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapla a:

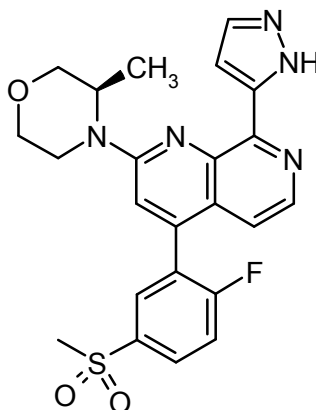
25 **4-[2-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 83 mg (0,38 mmol) de ácido [2-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de acetonitrilo y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un horno de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapla b:**

4-[2-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

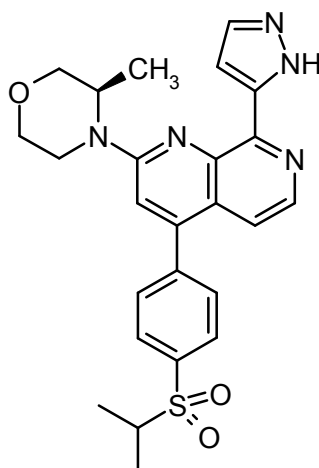


Una solución de 83 mg de 4-[2-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 3,0 ml de metanol y 0,15 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 29 mg (0,06 mmol) del producto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,32 (3H), 3,37 (1H), 3,35 (3H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 4,05 (1H), 4,21 (1H), 4,65 (1H), 7,17 (1H), 7,45 (1H), 7,65 (2H), 7,77 (1H), 8,07 - 8,28 (2H), 8,33 (1H), 13,45 (1H).

Ejemplo 151

4-[4-(isopropilsulfonyl)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Se aisló 4-[4-(isopropilsulfonyl)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina como un subproducto en menor cantidad en la preparación del Ejemplo 25.

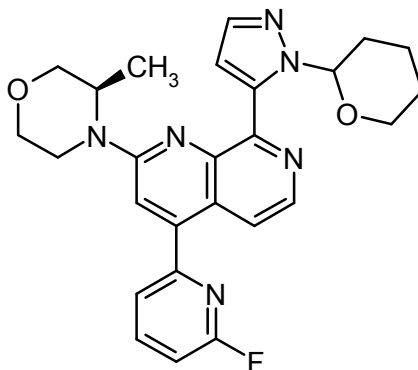
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,25 (6H), 3,55 (1H), 3,81 (8H), 7,38 (1H), 7,44 (1H), 7,59 (1H), 7,65 (1H), 7,74 - 7,94 (2H), 7,95 - 8,15 (2H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

Ejemplo 152

4-(6-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

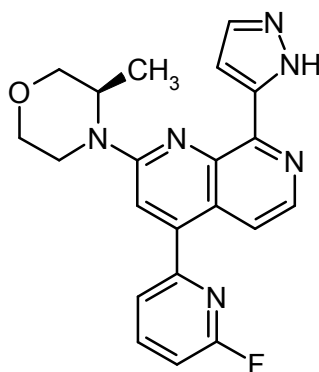
4-(6-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



10 Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53 mg (0,38 mmol) de ácido (6-fluoropiridin-2-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa b:

20 4-(6-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 92 mg de 4-(6-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 3,0 ml de metanol y 0,19 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 12 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

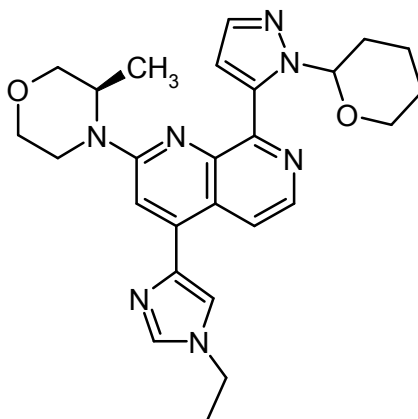
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,35 - 3,42 (1H), 3,58 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,16 - 4,29 (1H), 4,59 - 4,75 (1H), 7,37 - 7,46 (2H), 7,59 - 7,67 (2H), 7,72 (1H), 7,82 (1H), 8,26 (1H), 8,36 (1H), 13,43 (1H).

Ejemplo 153

4-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

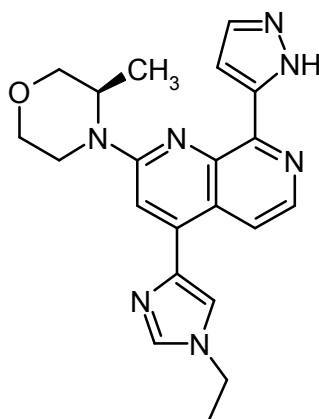
4-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 83 mg (0,38 mmol) de 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de acetonitrilo y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un horno de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa b:

4-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



5 Una solución de 130 mg de 4-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 3,0 ml de metanol y 0,28 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 12 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

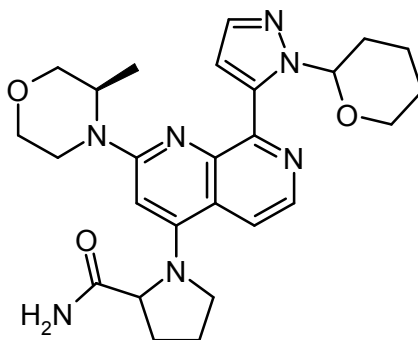
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,29 (3H), 1,46 (3H), 3,51 - 3,64 (1H), 3,74 (1H), 3,85 (1H), 3,99 - 4,26 (4H), 4,62 (1H), 7,38 (1H), 7,51 - 7,73 (2H), 7,88 - 8,00 (1H), 8,09 (1H), 8,36 (1H), 8,61 (1H), 13,38 (1H).

10 Ejemplo 154

1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}prolinamida

Etapa a:

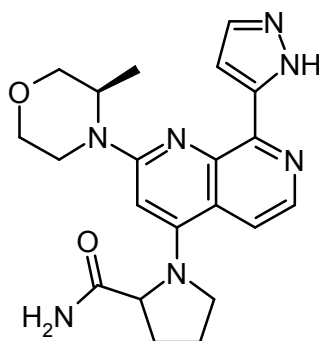
1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}prolinamida



15 Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 110 mg (0,97 mmol) de prolinamida en 0,42 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 3 horas en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20 Etapa b:

1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}prolinamida



5 Una solución de 233 mg de 1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}prolinamida en bruto de la etapa a en 2,2 ml de metanol y 0,55 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 18 mg (0,05 mmol) del producto deseado.

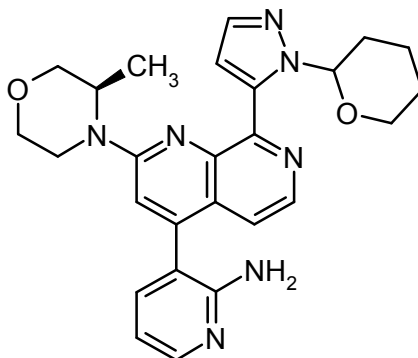
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,16 - 1,32 (3H), 1,82 - 2,10 (3H), 2,28 - 2,36 (1H), 3,24 (1H), 3,45 - 3,61 (1H), 3,68 (2H), 3,82 (1H), 4,01 - 4,21 (3H), 4,26 - 4,52 (2H), 6,20 (1H), 7,16 (1H), 7,31 (1H), 7,58 (1H), 7,66 (1H), 7,87 (1H), 8,21 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 155

3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-amina

Etapa a:

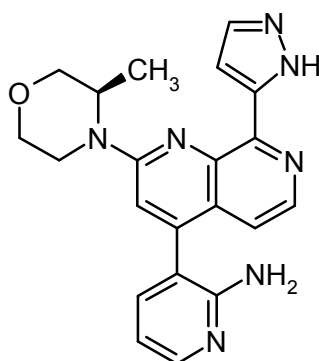
3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-amina



15 Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 42 mg (0,19 mmol) de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,5 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 90 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa b:

25 3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-amina



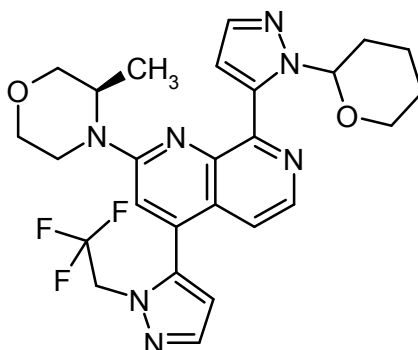
5 Una solución de 76 mg de 3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-amina en bruto de la etapa a en 3,0 ml de metanol y 0,16 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 7 mg (0,02 mmol) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,06 (1H), 4,21 (1H), 4,57 - 4,67 (1H), 5,71 (2H), 6,72 (1H), 7,12 (1H), 7,29 - 7,54 (3H), 7,64 (1H), 8,11 (1H), 8,29 (1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 156

10 **2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**

Etapa a:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

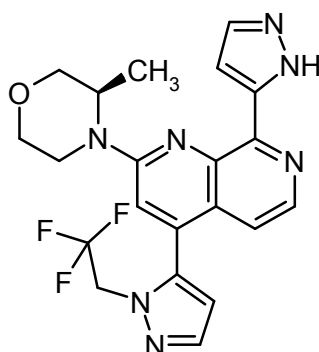


15 Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 74 mg (0,38 mmol) de ácido [1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 2,0 ml de dioxano se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20

Etapa b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una solución de 107 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 3,0 ml de metanol y 0,20 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 7 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

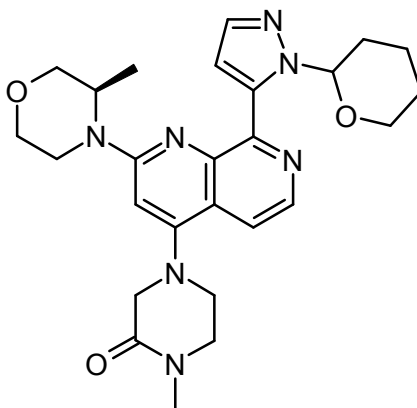
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 1,48 (3H), 3,61 (1H), 3,68 - 3,81 (1H), 3,81 - 4,00 (2H), 4,05 (1H), 4,20 (1H), 4,50 (1H), 4,89 (2H), 6,79 (1H), 7,33 (1H), 7,42 (1H), 7,67 - 7,79 (2H), 8,08 (1H), 8,47 (1H).

10 Ejemplo 157

1-metil-4-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piperazin-2-ona

Etapa a:

1-metil-4-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piperazin-2-ona



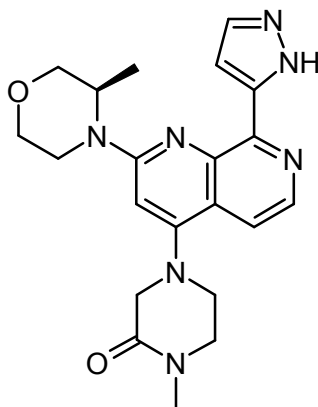
15

Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 150 mg (0,99 mmol) de clorhidrato de 1-metilpiperazin-2-ona y 0,28 ml (1,99 mmol) de trietilamina en 0,43 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante la noche en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20

Etapa b:

1-metil-4-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piperazin-2-ona



Una solución de 207 mg de 1-metil-4-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piperazin-2-ona en bruto de la etapa a en 2,0 ml de metanol y 0,50 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 11 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,96 (3H), 3,49 (2H), 3,61 (2H), 3,76 (8H), 3,86 (2H), 6,84 (1H), 7,35 (1H), 7,47 - 7,75 (2H), 8,33 (1H), 13,36 (1H).

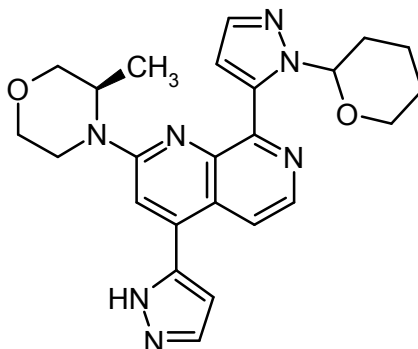
10 Ejemplo 158 y 159

4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapas a:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1H-pirazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

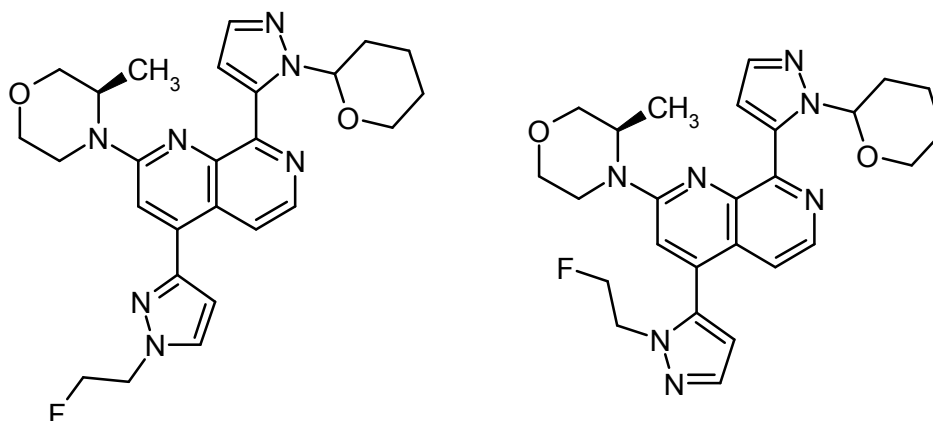


Una suspensión de 200 mg (0,38 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 136 mg (0,76 mmol) de 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-pirazol, 31 mg (0,038 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 131 mg (0,95 mmol) de carbonato de potasio en 3,9 ml de acetonitrilo y 2,0 ml de agua se desgasificó con argón. En argón, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un horno de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo 40 % hasta acetato de etilo) para dar 134 mg del producto deseado que contenía impurezas minoritarias.

Etapas b:

4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

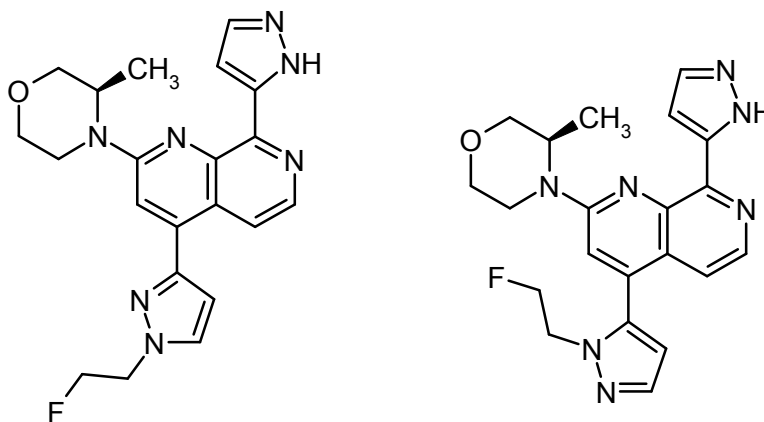


Una mezcla de 45 mg (0,10 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1H-pirazol-5-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina de la etapa a, 35 mg (0,20 mmol) de 1-fluoro-2-yodoetano y 66 mg (0,20 mmol) de carbonato de cesio en 1,0 ml de DMF se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio y solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad para dar una mezcla de los productos en bruto 4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina y 4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina que se usó sin purificación adicional.

10 **Etapla c:**

4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 55 mg de una mezcla en bruto de 4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina y 4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina de la etapa b en 0,5 ml de metanol y 0,13 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 12 mg (0,03 mmol) de 4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina (ejemplo 158) y 2 mg (0,005 mmol) de 4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina (ejemplo 159).

Ejemplo 158

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,21 - 1,37 (3H), 3,59 (1H), 3,74 (1H), 3,85 (1H), 4,07 (1H), 4,22 (1H), 4,59 (1H), 4,62 - 4,72 (2H), 4,83 (1H), 4,95 (1H), 7,03 (1H), 7,40 (1H), 7,64 (2H), 7,84 - 8,13 (1H), 8,39 (1H), 8,47 - 8,58 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 159

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,29 (3H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,06 (1H), 4,21 (1H), 4,25 - 4,39

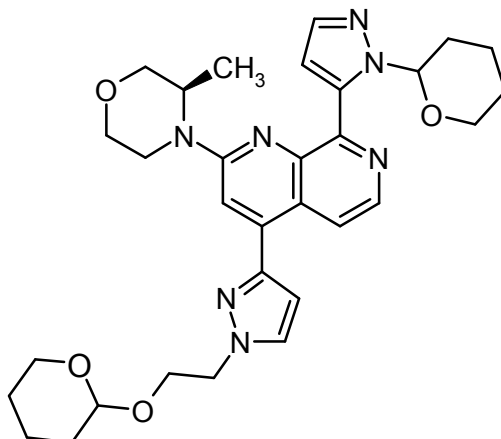
(2H), 4,53 - 4,68 (2H), 4,72 (1H), 6,60 (1H), 7,23 (1H), 7,42 (1H), 7,53 (1H), 7,65 (1H), 7,77 (1H), 8,29 - 8,36 (1H), 13,32 (1H).

Ejemplo 160

2-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirazol-1-il)etanol

5 **Etapa a:**

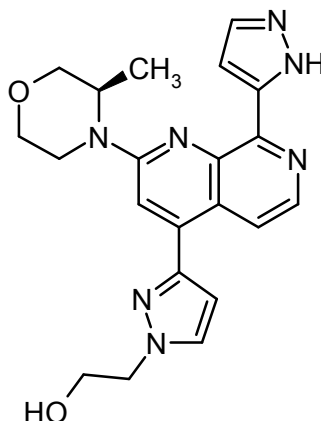
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-{1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-3-il}-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



10 Una mezcla de 45 mg (0,10 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1H-pirazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina, 25 mg (0,12 mmol) de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano y 39 mg (0,12 mmol) de carbonato de cesio en 0,2 ml DMF se agitó a 70 °C durante 7 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad para dar una mezcla de los productos en bruto que se usó sin purificación adicional.

15 **Etapa b:**

2-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirazol-1-il)etanol

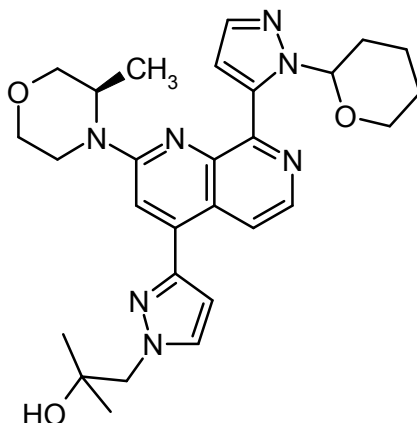


20 Una solución de 52 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-{1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-3-il}-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 0,8 ml de metanol y 0,21 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo y THF (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 11 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,29 (3H), 3,35-3,41 (1H), 3,53-3,63 (1H), 3,70-3,79 (1H), 3,85 (3H), 4,00-4,10 (1H), 4,17-4,24 (1H), 4,31 (2H), 4,63-4,73 (1H), 5,00 (1H), 6,98 (1H), 7,40 (1H), 7,62 (2H), 7,94 (1H), 8,38 (1H), 8,56 (1H), 13,41 (1H).

Ejemplo 161**2-metil-1-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol****Etapas a:**

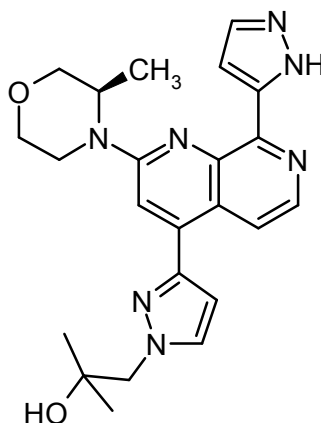
5 **2-metil-1-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il]-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol**



10 En un recipiente cerrado en argón, una mezcla de 50 mg (0,11 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1H-pirazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina, 16 mg (0,22 mmol) de 2,2-dimetiloxirano y 23 mg (0,17 mmol) de carbonato de potasio en 0,5 ml DMF se agitó a 130 °C en un horno de microondas durante 10 minutos. Después de enfriar, se añadieron 31 mg (0,29 mmol) de 2,2-dimetiloxirano y la mezcla se agitó a 130 °C en un horno de microondas durante 10 minutos. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad para dar una mezcla de los productos en bruto que se usó sin purificación adicional.

Etapas b:

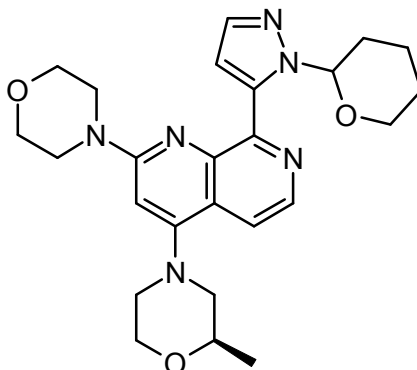
15 **2-metil-1-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol**



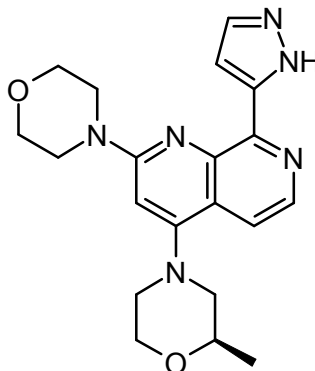
20 Una solución de 30 mg de 2-metil-1-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il]-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol en bruto de la etapa a en 1,5 ml de metanol y 0,06 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo y THF (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 8 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,17 (6H), 1,30 (3H), 3,50 - 3,67 (1H), 3,74 (1H), 3,85 (1H), 3,99 - 4,15 (1H), 4,15 - 4,40 (3H), 4,68 (1H), 4,81 (1H), 7,00 (1H), 7,40 (1H), 7,54 - 7,70 (2H), 7,89 (1H), 8,37 (1H), 8,56 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 162**4-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

Etapa a:**4-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**

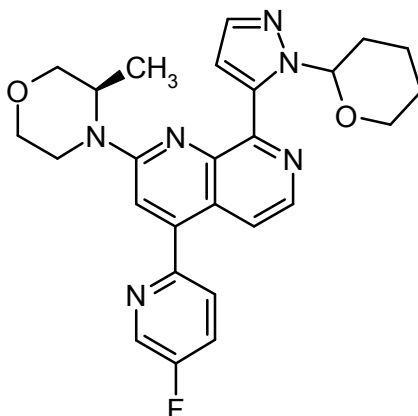
5 Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 103 mg (1,02 mmol) de clorhidrato de (2R)-2-metilmorfolina y 0,14 ml (1,02 mmol) de trimetilamina en 0,5 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante la noche en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

10 Etapa b:**4-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

15 Una solución de 178 mg de 4-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 8,6 ml de metanol y 0,38 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 64 mg (0,17 mmol) del producto deseado.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,16 (3H), 2,57 - 2,69 (1H), 2,87 (1H), 3,32 - 3,41 (2H), 3,71 (4H), 3,77 (4H), 3,81 - 3,97 (3H), 6,81 (1H), 7,33 (1H), 7,59 (1H), 7,63 (1H), 8,31 (1H), 13,32 (1H).

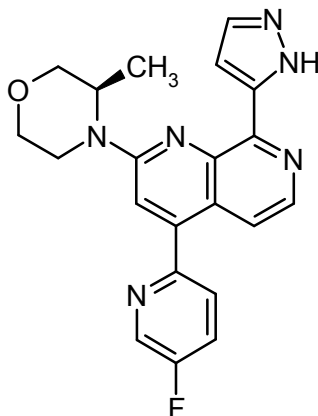
Ejemplo 163**4-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina****Etapa a:****4-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



5 Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53 mg (0,38 mmol) de ácido (5-fluoropiridin-2-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó en argón a 110 °C durante 150 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

10 **Etapla b:**

4-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



15 Una solución de 106 mg de 4-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 3,0 ml de metanol y 0,22 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 2 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 3 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

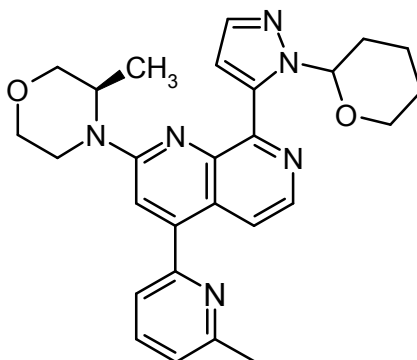
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 1,26 - 1,39 (3H), 3,53 - 3,65 (2H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,24 (1H), 4,67 (1H), 7,42 (1H), 7,44 - 7,53 (1H), 7,60 (1H), 7,62 - 7,67 (1H), 7,68 - 7,74 (1H), 7,87 - 8,13 (2H), 8,28 - 8,44 (1H), 8,84 (1H), 13,20 (1H).

Ejemplo 164

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(6-metilpiridin-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapla a:

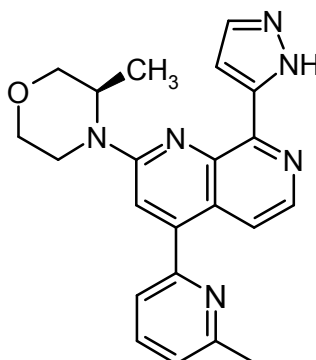
25 **2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(6-metilpiridin-2-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 52 mg (0,38 mmol) de ácido (6-metilpiridin-2-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó en argón a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

10 **Etapla b:**

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(6-metilpiridin-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 113 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(6-metilpiridin-2-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina pura de la etapa a en 5,4 ml de metanol y 0,24 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 4 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

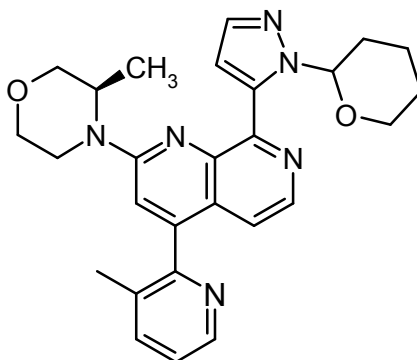
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 1,30 (3H), 2,57 - 2,63 (3H), 3,53 - 3,64 (1H), 3,73 (1H), 3,80 - 3,89 (1H), 4,06 (1H), 4,22 (1H), 4,66 (1H), 7,44 (2H), 7,55 (1H), 7,58 - 7,68 (2H), 7,72 (1H), 7,93 (1H), 8,33 (1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 165

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metilpiridin-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapla a:

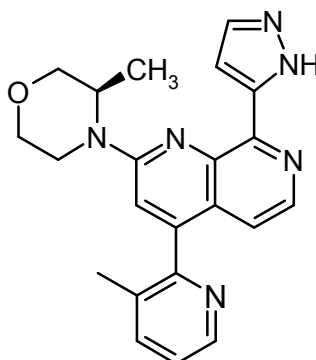
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metilpiridin-2-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 52 mg (0,38 mmol) de ácido (3-metilpiridin-2-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó en argón a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

10 **Etapla b:**

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metilpiridin-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 113 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metilpiridin-2-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 4,3 ml de metanol y 0,19 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 4 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

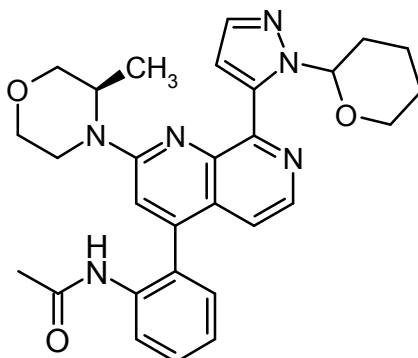
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,57 (d, 1H), 3,67 - 3,79 (m, 1H), 3,79 - 3,90 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,15 - 4,30 (m, 2H), 4,61 (1H), 6,96 (1H), 7,38 - 7,57 (3H), 7,65 (1H), 7,89 (1H), 8,27 (1H), 8,59 (1H), 13,43 (1H).

Ejemplo 166

N-(2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fenil)acetamida

Etapla a:

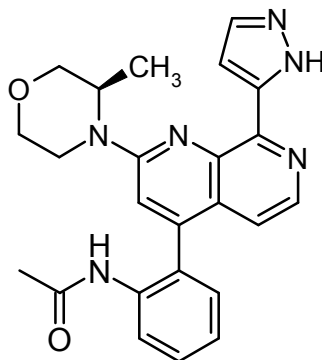
25 **N-(2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)acetamida**



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 68 mg (0,38 mmol) de ácido (2-acetamidofenil)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó en argón a 110 °C durante 7 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Etapas b:

10 **N-(2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fenil)acetamida**



Una solución de 164 mg de N-(2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)acetamida en bruto de la etapa a en 1,5 ml de metanol y 0,37 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 11 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

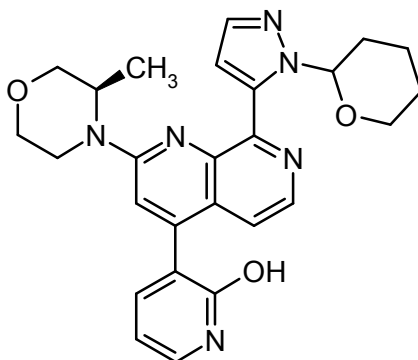
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 1,32 (3H), 1,71 (3H), 3,50 - 3,64 (1H), 3,64 - 3,78 (1H), 3,78 - 3,92 (1H), 4,07 (1H), 4,23 (1H), 4,59 (1H), 7,02 (1H), 7,20 - 7,47 (4H), 7,47 - 7,60 (1H), 7,65 (1H), 7,74 (1H), 8,24 (1H), 9,16 (1H), 12,82 (1H).

Ejemplo 167

3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-ol

Etapas a:

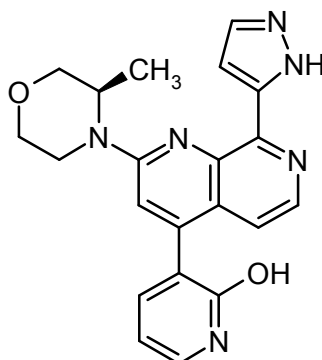
3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-ol



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53 mg (0,38 mmol) de ácido (2-hidroxipiridin-3-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó en argón a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

10 **Etapla b:**

3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-ol



Una solución de 96 mg de 3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-ol en bruto de la etapa a en 5,1 ml de metanol y 0,20 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 2 mg (0,005 mmol) del producto deseado.

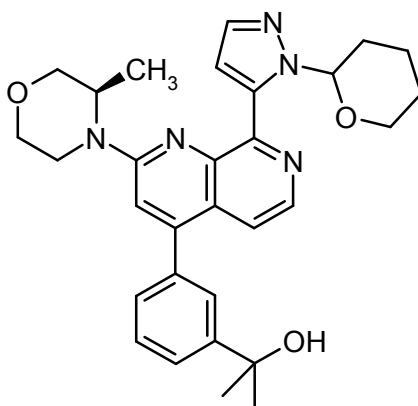
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 1,30 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,04 (1H), 4,18 (1H), 4,62 (1H), 6,39 (1H), 7,27 (1H), 7,40 (2H), 7,50 - 7,75 (3H), 8,28 (1H), 12,05 (1H), 13,39 (1H).

Ejemplo 168

2-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fenil)propan-2-ol

Etapla a:

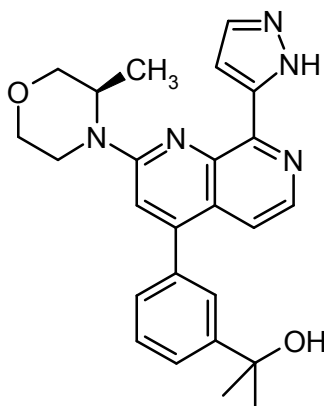
2-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)propan-2-ol



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53 mg (0,38 mmol) de ácido (2-hidroxipiridin-3-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó en argón a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

10 **Etapla b:**

2-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)propan-2-ol



Una solución de 96 mg de 2-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)propan-2-ol en bruto de la etapa a en 5,1 ml de metanol y 0,20 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 2 mg (0,005 mmol) del producto deseado.

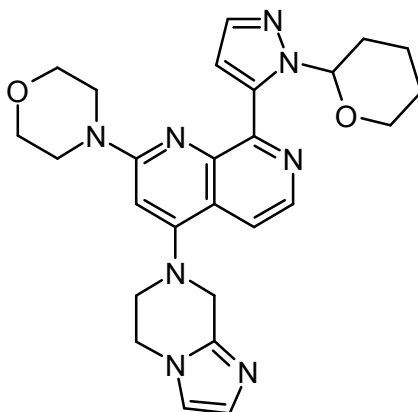
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 1,30 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,04 (1H), 4,18 (1H), 4,62 (1H), 6,39 (1H), 7,27 (1H), 7,40 (2H), 7,50 - 7,75 (3H), 8,28 (1H), 12,05 (1H), 13,39 (1H).

Ejemplo 169

4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapla a:

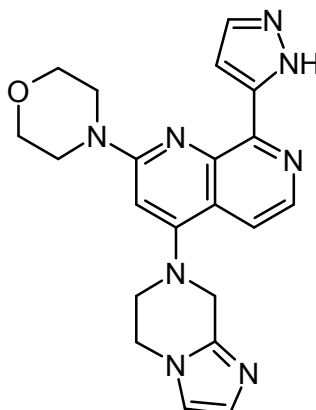
25 **4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



- 5 Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 122 mg (0,99 mmol) de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina en 0,4 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 90 minutos en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Etapla b:

4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



- 10 Una solución de 200 mg de 4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 1,9 ml de metanol y 0,47 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa
15 (autopurificador: condiciones básicas) para dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

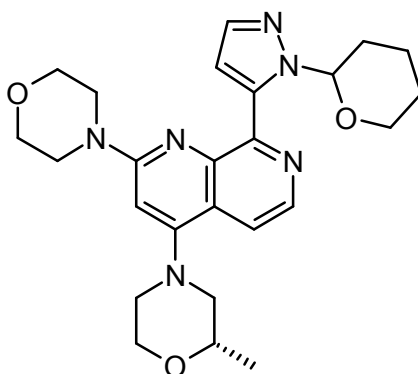
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,66 (2H), 3,72 - 3,87 (8H), 4,27 - 4,40 (2H), 4,47 (2H), 6,85 - 7,05 (2H), 7,23 (1H), 7,36 (1H), 7,62 (1H), 7,68 (1H), 8,34 (1H), 13,37 (1H).

Ejemplo 170

4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

- 20 **Etapla a:**

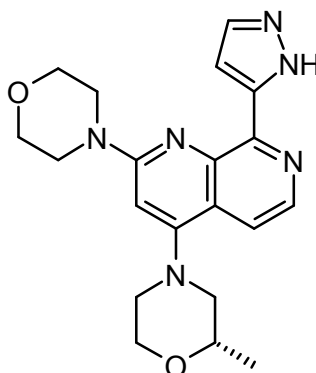
4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



- 5 Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 103 mg (1,02 mmol) de (2S)-2-metilmorfolina en 0,5 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante la noche en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Etap a b:

4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



- 10 Una solución de 146 mg de 4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 7,0 ml de metanol y 0,31 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 62 mg (0,16 mmol) del producto deseado.

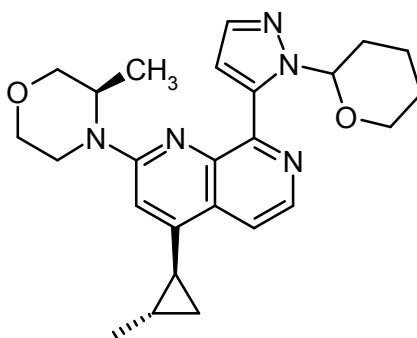
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,16 (3H), 2,57 - 2,69 (1H), 2,87 (1H), 3,32 - 3,41 (2H), 3,71 (4H), 3,77 (4H), 3,81 - 3,97 (3H), 6,81 (1H), 7,33 (1H), 7,59 (1H), 7,63 (1H), 8,31 (1H), 13,32 (1H).

Ejemplo 171

4-[(trans)-2-metilciclopropil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

- 20 **Etap a a:**

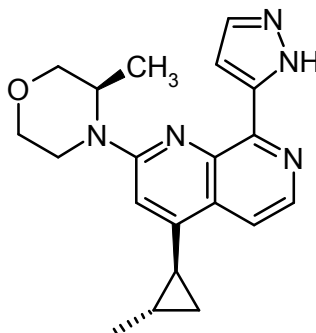
4-[(trans)-2-metilciclopropil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 69 mg (0,38 mmol) de éster trans-1-metil-ciclopropil-2-borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1), Pd(dppf)Cl₂) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de acetonitrilo y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó en argón a 130 °C durante 10 minutos en un horno de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

10 **Etapla b:**

4-[(trans)-2-metilciclopropil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 113 mg de 4-[(trans)-2-metilciclopropil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 3,0 ml de metanol y 0,26 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 8 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

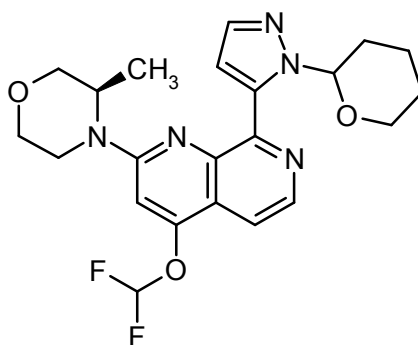
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,86 - 0,94 (1H), 1,19 - 1,28 (5H), 1,28 - 1,34 (3H), 2,14 - 2,24 (1H), 3,22 - 3,32 (1H), 3,54 (1H), 3,69 (1H), 3,81 (1H), 4,03 (1H), 4,09 - 4,24 (1H), 4,49 - 4,77 (1H), 7,00 (1H), 7,37 (1H), 7,61 (1H), 7,93 (1H), 8,41 (1H), 13,38 (1H).

Ejemplo 172

4-(difluorometoxi)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapla a:

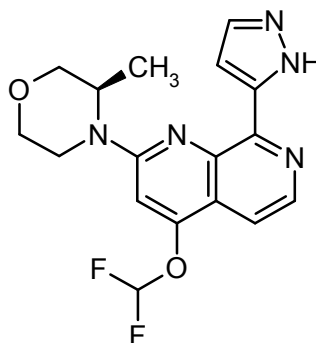
25 **4-(difluorometoxi)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



5 Una mezcla de 100 mg (0,25 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol, 66 mg (0,51 mmol) de ácido clorodifluoroacético y 42 mg (0,30 mmol) de carbonato de potasio en 0,9 ml de DMF y 0,9 ml de agua se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó en argón a 120 °C durante 90 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Etapla b:

4-(difluorometoxi)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



10 Una solución de 71 mg de 4-(difluorometoxi)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 0,7 ml de metanol y 0,18 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de bicarbonato y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 7 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

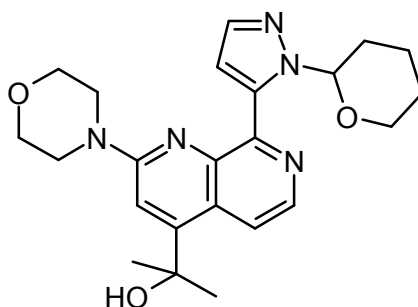
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,29 (3H), 3,56 (1H), 3,66 - 3,79 (1H), 3,84 (1H), 4,05 (1H), 4,15 (d, 1H), 4,58 (1H), 7,16 (1H), 7,39 (1H), 7,62 (1H), 7,66 - 7,74 (2H), 8,40 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 173

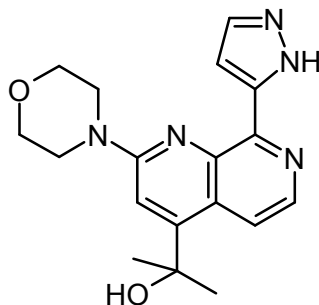
20 **2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]propan-2-ol**

Etapla a:

2-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}propan-2-ol

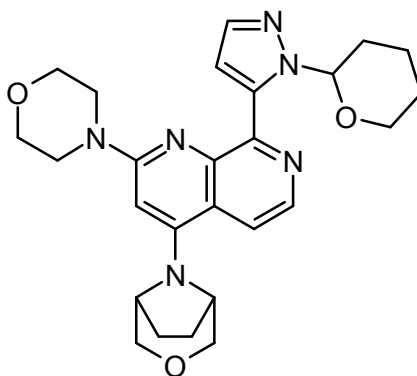


5 Se añadió por goteo 0,24 ml (0,71 mmol) de una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico 3,0 M a una solución agitada de 100 mg (0,24 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo en 4,0 ml de THF a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Etapla b:**2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]propan-2-ol**

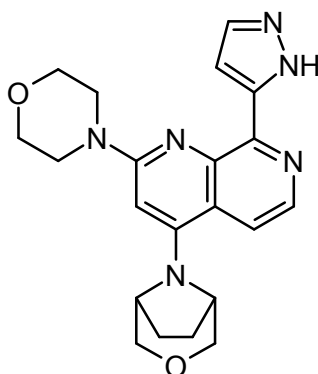
10 Una solución de 80 mg de 2-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}propan-2-ol en bruto de la etapa a en 2,0 ml de metanol y 0,19 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad para dar 34 mg (0,09 mmol) del producto deseado.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,69 (6H), 3,73 (4H), 3,77 - 3,93 (4H), 5,60 (1H), 7,35 (1H), 7,46 (1H), 7,61 (1H), 8,28 - 8,45 (2H), 13,35 (1H).

Ejemplo 174**2-(morfolin-4-il)-4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina****Etapla a:****2-(morfolin-4-il)-4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**

25 Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 153 mg (1,02 mmol) de clorhidrato de 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (1:1) y 0,14 ml (1,02 mmol) de trietilamina en 0,5 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 72 horas en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Etapla b:**2-(morfolin-4-il)-4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**



- 5 Una solución de 152 mg de 2-(morfolin-4-il)-4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 7,2 ml de metanol y 0,32 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 12 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

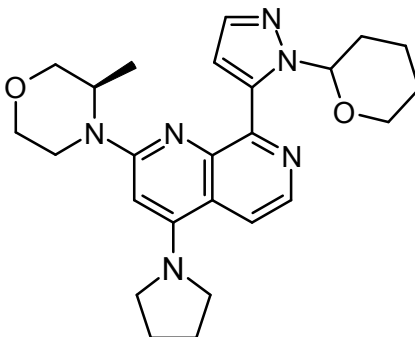
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,92 (3H), 3,58 - 3,72 (6H), 3,72 - 3,86 (4H), 3,94 (2H), 4,15 (2H), 6,70 (1H), 7,34 (1H), 7,60 (1H), 7,71 (1H), 8,31 (1H), 13,34 (1H).

10 Ejemplo 175

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(pirrolidin-1-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

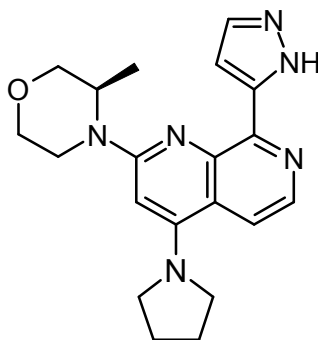
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(pirrolidin-1-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



- 15 Una mezcla de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 35 mg (0,50 mmol) de pirrolidina en 0,21 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 90 minutos en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

20 Etapa b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(pirrolidin-1-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 10 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(pirrolidin-1-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 0,5 ml de metanol y 0,02 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 2 mg (0,005 mmol) del producto deseado.

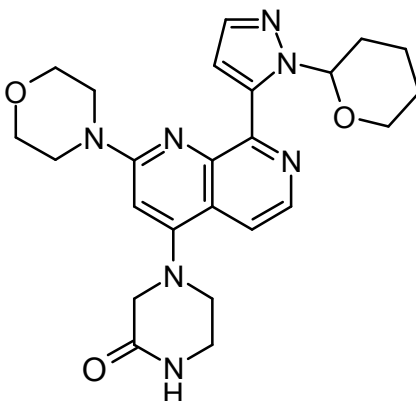
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,47 (3H), 2,20 (4H), 3,55 (1H), 3,66 - 3,94 (7H), 4,04 (1H), 4,16 - 4,37 (2H), 5,75 (1H), 7,12 (1H), 7,77 (1H), 7,90 (1H), 8,53 (1H).

10 Ejemplo 176

4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperazin-2-ona

Etapa a:

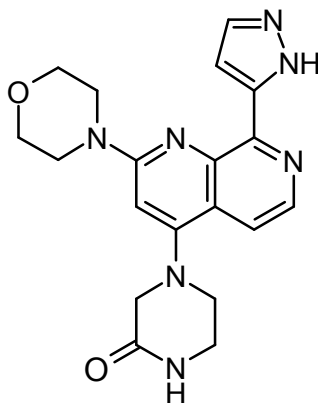
4-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piperazin-2-ona



15 Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 99 mg (0,99 mmol) de piperazin-2-ona en 0,4 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 3 horas en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

20 Etapa b:

4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperazin-2-ona



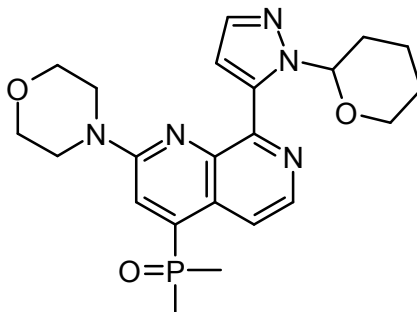
- 5 Una solución de 182 mg de 4-[2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il]piperazin-2-ona en bruto de la etapa a en 1,8 ml de metanol y 0,45 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 32 mg (0,08 mmol) del producto deseado.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,39 - 3,45 (2H), 3,45 - 3,55 (2H), 3,64 - 3,88 (10H), 6,84 (1H), 7,35 (1H), 7,63 (2H), 8,11 (1H), 8,32 (1H), 13,36 (1H).

10 Ejemplo 177

4-(dimetilfosforil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

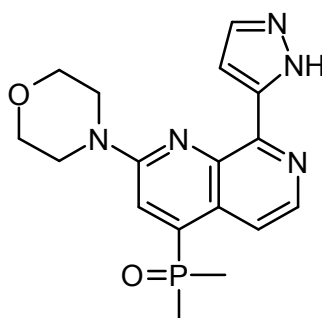
4-(dimetilfosforil)-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



- 15 Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 36 mg (0,33 mmol) de dimetilfosfinóxido, 34 mg (0,029 mmol) de *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio(0) y 0,06 ml (0,44 mmol) de trietilamina en 0,9 ml de acetonitrilo se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó en argón a 90 °C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro. La fase orgánica se filtró usando un filtro
 20 Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Etapa b:

4-(dimetilfosforil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 210 mg de 4-(dimetilfosforil)-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 2,2 ml de metanol y 0,55 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 21 mg (0,06 mmol) del producto deseado.

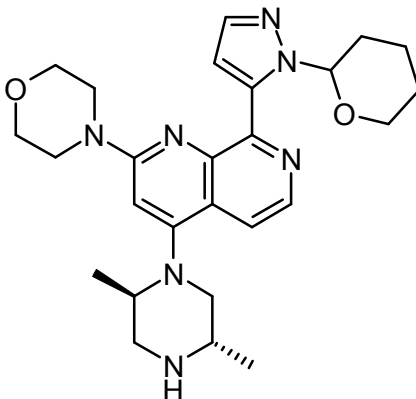
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,88 (3H), 1,92 (3H), 3,78 (8H), 7,35 (1H), 7,55 - 7,79 (2H), 8,33 - 8,51 (2H), 13,37 (1H).

10 Ejemplo 178

4-[(trans)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapla a:

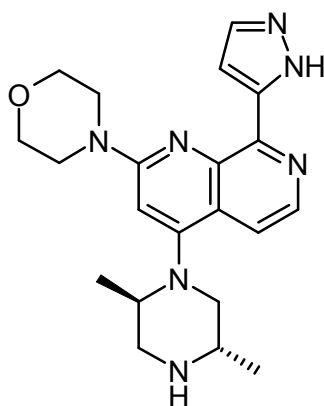
4-[(trans)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



15 Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 113 mg (0,99 mmol) de (trans)-2,5-dimetilpiperazina en 0,4 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 3 horas en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

20 Etapla b:

4-[(trans)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



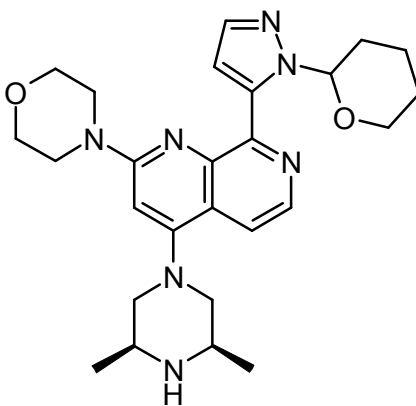
- 5 Una solución de 117 mg de 4-[(trans)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 1,1 ml de metanol y 0,28 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 3 mg (0,008 mmol) del producto deseado.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,81 - 0,95 (3H), 0,95 - 1,06 (3H), 2,24 - 2,40 (1H), 2,63 - 2,75 (1H), 3,02 - 3,21 (4H), 3,67 - 3,77 (4H), 3,77 - 3,85 (4H), 7,12 (1H), 7,36 (1H), 7,62 (1H), 7,79 (1H), 8,24 (1H), 8,36 (1H).

10 Ejemplo 179

4-[(cis)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapas a:

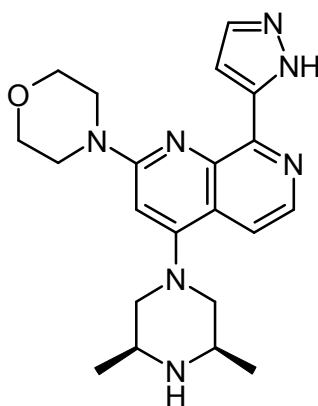
4-[(cis)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



- 15 Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 113 mg (0,99 mmol) de (cis)-2,6-dimetilpiperazina en 0,4 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 90 minutos en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

20 Etapas b:

4-[(cis)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 189 mg de 4-[(cis)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 1,8 ml de metanol y 0,46 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 51 mg (0,13 mmol) del producto deseado.

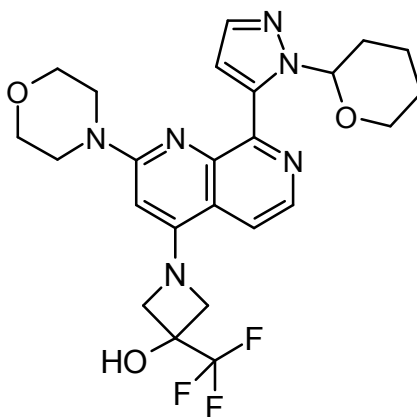
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,03 (6H), 2,30 - 2,42 (2H), 2,94 - 3,16 (2H), 3,35 (2H), 3,63 - 3,74 (4H), 3,74 - 3,87 (4H), 6,75 (1H), 7,34 (1H), 7,59 (2H), 8,28 - 8,35 (1H), 13,33 (1H).

10 Ejemplo 180

1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-3-(trifluorometil)azetidín-3-ol

Etapas a:

1-[2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il]-3-(trifluorometil)azetidín-3-ol



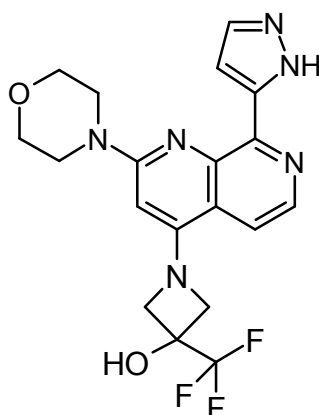
15

Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 182 mg (1,02 mmol) de clorhidrato de 3-(trifluorometil)azetidín-3-ol (1:1) y 0,14 ml (1,02 mmol) de trimetilamina en 0,5 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 90 minutos en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

20

Etapas b:

1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-3-(trifluorometil)azetidín-3-ol

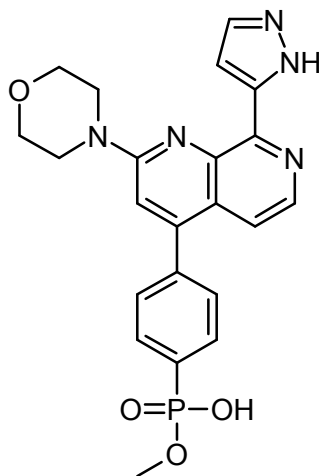


Una solución de 156 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il]-3-(trifluorometil)azetidín-3-ol en bruto de la etapa a en 7,0 ml de metanol y 0,31 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 6 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,53 - 3,71 (4H), 3,71 - 3,84 (4H), 4,30 (2H), 4,64 (2H), 6,23 (1H), 7,30 (1H), 7,47 (1H), 7,54 - 7,68 (2H), 8,22 (1H), 13,33 (1H).

10 Ejemplo 181

{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}fosfonato ácido de metilo



Una mezcla de 33 mg (0,07 mmol) de {4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}fosfonato de dimetilo y 0,14 ml (0,28 mmol) de solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N en 0,14 ml de MeOH se agitó a 70 °C durante 4 horas. El pH se ajustó a 6 por medio de la adición de solución acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con THF (3x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 1 mg (0,002 mmol) del producto deseado.

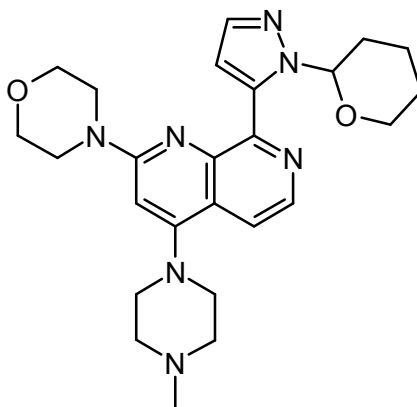
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,56-3,63 (8H), 3,80 (3H), 7,40 (1H), 7,41 (1H), 7,52 (1H), 7,65 (1H), 7,69 (2H), 7,89 (3H), 8,33 (1H)

Ejemplo 182

4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapas a:

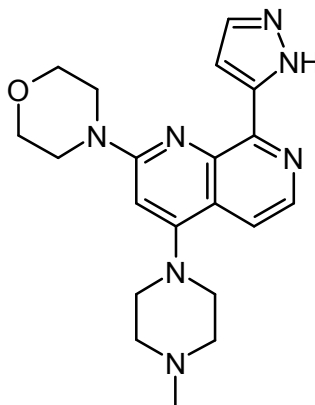
4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



5 Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 100 mg (0,99 mmol) de 1-metilpiperazina en 0,4 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 90 minutos en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Etap a b:

2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[(3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il]-1,7-naftiridina



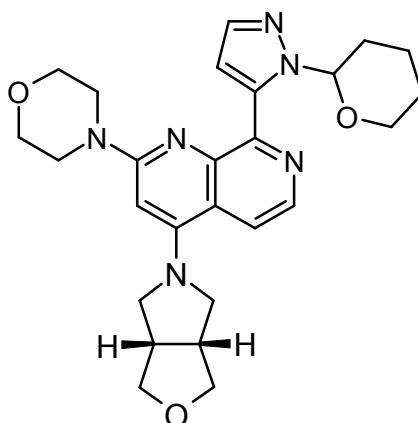
10 Una solución de 204 mg de 2-(morfolin-4-il)-4-[(3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 2,0 ml de metanol y 0,51 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa
 15 (autopurificador: condiciones básicas) para dar 7 mg (0,02 mmol) del producto deseado.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,30 (3H), 2,61 (4H), 3,18 (4H), 3,62 - 3,75 (4H), 3,78 (4H), 6,81 (1H), 7,35 (1H), 7,53 - 7,69 (2H), 8,32 (1H), 13,35 (1H).

Ejemplo 183

2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[(3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il]-1,7-naftiridina

20 **Etap a:**

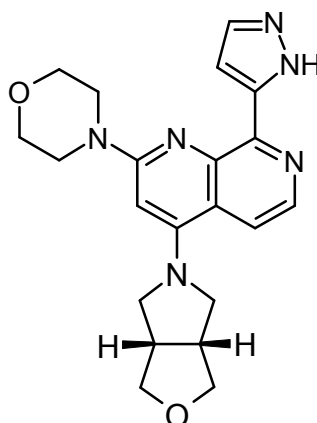
2-(morfolin-4-il)-4-[(3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



5 Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 153 mg (1,00 mmol) de clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol y 0,14 ml (1,00 mol) de trietilamina en 0,4 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 3 horas en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Etapas b:

4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



10 Una solución de 176 mg de 2-(morfolin-4-il)-4-[(3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 8,2 ml de metanol y 0,37 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 13 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

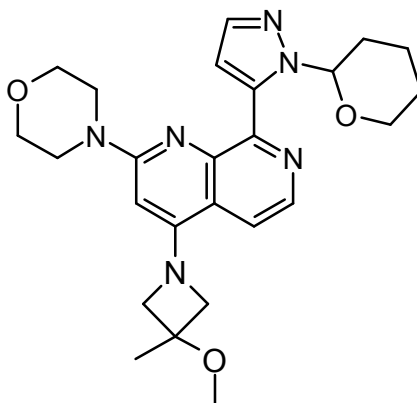
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,30 (3H), 2,61 (4H), 3,18 (4H), 3,62 - 3,75 (4H), 3,78 (4H), 6,81 (1H), 7,35 (1H), 7,53 - 7,69 (2H), 8,32 (1H), 13,35 (1H).

Ejemplo 184

20 **4-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

Etapas a:

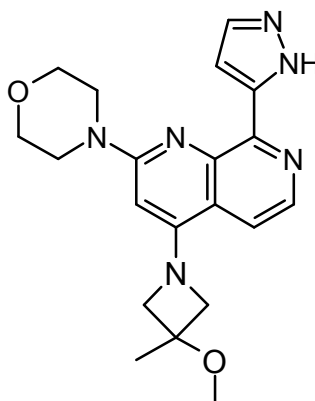
4-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



5 Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 137 mg (0,99 mmol) de clorhidrato de 3-metoxi-3-metilazetidina y 0,28 ml (1,99 mmol) de trimetilamina en 0,4 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante 90 minutos en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Etapla b:

4-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-2-(morfolín-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



10 Una solución de 225 mg de 4-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-2-(morfolín-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 2,3 ml de metanol y 0,56 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 3 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

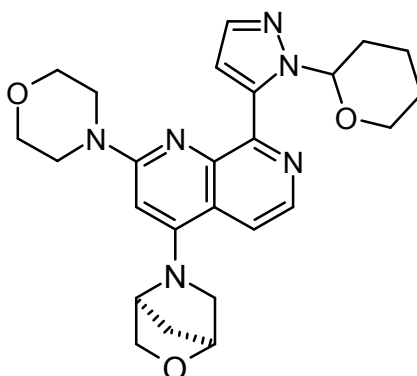
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,52 (3H), 3,25 (3H), 3,59 - 3,71 (4H), 3,71 - 3,85 (4H), 4,17 (2H), 4,27 (2H), 6,11 (1H), 7,31 (1H), 7,59 (1H), 7,65 (1H), 8,22 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 185

20 **2-(morfolín-4-il)-4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

Etapla a:

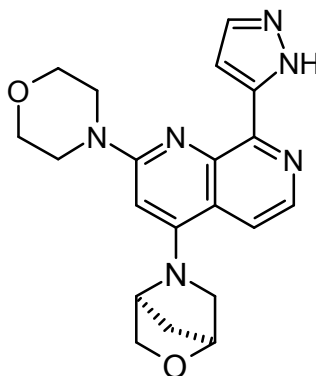
2-(morfolín-4-il)-4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



5 Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 139 mg (1,00 mmol) de clorhidrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano y 0,14 ml (1,02 mmol) de trimetilamina en 0,4 ml de MeCN se agitó a 70 °C durante la noche en argón. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Etapas b:

2-(morfolin-4-il)-4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



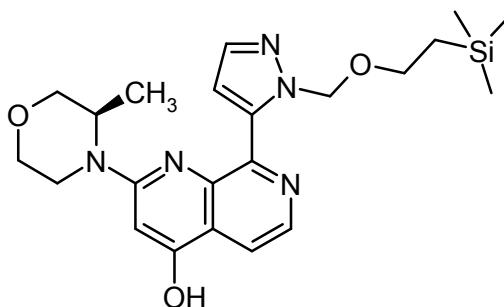
10 Una solución de 172 mg de 2-(morfolin-4-il)-4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en bruto de la etapa a en 8,3 ml de metanol y 0,37 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un
 15 filtro Whatman y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 39 mg (0,10 mmol) del producto deseado.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,91 (1H), 2,03 (1H), 3,38 (1H), 3,56 - 3,72 (4H), 3,72 - 3,86 (5H), 3,89 - 4,14 (2H), 4,64 (1H), 4,78 (1H), 6,44 (1H), 7,29 (1H), 7,58 (1H), 7,70 (1H), 8,20 (1H), 13,32 (1H).

Ejemplo 186

20 **2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfanil)metil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**

Etapas a:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-ol

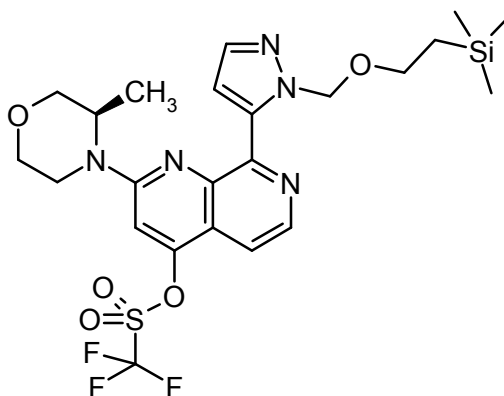


5 Una suspensión de 2310 mg (8,3 mmol) de 8-cloro-2-(3-metilmorfolin-4-il)-1,7-naftiridin-4-ol, 3000 mg (12,4 mmol) de ácido (1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-5-il)borónico, 1348 mg (1,7 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 4251 mg (13,0 mmol) de carbonato de cesio en 69 ml de dioxano se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó en argón a 110 °C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde Hex el 100 % hasta EtOAc al 100 %) para dar 1710 mg (3,9 mmol) del producto deseado.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= -0,35 - -0,27 (9H), 0,47 - 0,61 (2H), 1,18 (3H), 3,06 - 3,29 (3H), 3,46 (1H), 3,63 (1H), 3,74 (1H), 3,95 (2H), 4,32 (1H), 5,81 (1H), 5,88 (1H), 6,59 (1H), 6,98 (1H), 7,63 (1H), 7,78 (1H), 8,32 (1H), 11,49 (1H).

Etapla b:

15 **trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-ilo**

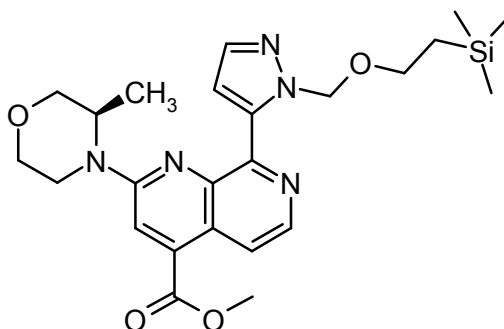


20 Una mezcla de 1710 mg (3,9 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-ol, 1549 mg (4,3 mmol) de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metansulfonamida y 1,35 ml (7,7 mmol) de N,N-diisopropyletilamina en 22 ml de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde Hex al 100 % hasta hexano / EtOAc al 50 %) para dar 1870 mg (3,3 mmol) del producto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= -0,37 (9H), 0,43 - 0,64 (2H), 1,23 (3H), 3,13 - 3,30 (3H), 3,49 (1H), 3,64 (1H), 3,79 (1H), 3,96 - 4,03 (1H), 4,14 (1H), 4,48 (1H), 5,82 (1H), 5,89 (1H), 7,05 (1H), 7,64 (1H), 7,68 (1H), 7,76 (1H), 8,54 (1H).

25 **Etapla c:**

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo

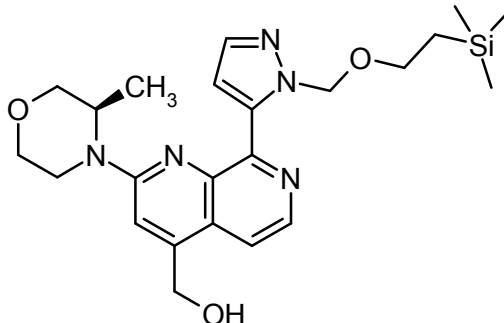


5 En un autoclave, se purgó una mezcla de 1800 mg (3,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-ilo, 133 mg (0,31 mmol) de 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 70 mg (0,31 mmol) de acetato de paladio (II) y 0,9 ml de trietilamina (6,3 mmol) en 22 ml de DMF y 12 ml de metanol con monóxido de carbono a temperatura ambiente. El autoclave se presurizó con monóxido de carbono a 1,37 MPa y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El autoclave se despresurizó y después se presurizó con monóxido de carbono a 1,61 MPa. La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 horas. El autoclave se despresurizó y después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde Hex al 100 % hasta EtOAc al 100 %) para dar 720 mg (1,49 mmol) del producto deseado.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= -0,48 - -0,30 (9H), 0,42 - 0,61 (2H), 1,22 (3H), 3,20 (3H), 3,48 (1H), 3,54 - 3,68 (1H), 3,75 (1H), 3,88 - 4,05 (4H), 4,10 (1H), 4,50 (1H), 5,78 (1H), 5,85 (1H), 6,96 (1H), 7,66 (1H), 7,87 (1H), 8,19 (1H), 8,46 (1H).

15 **Etapa d:**

{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}metanol

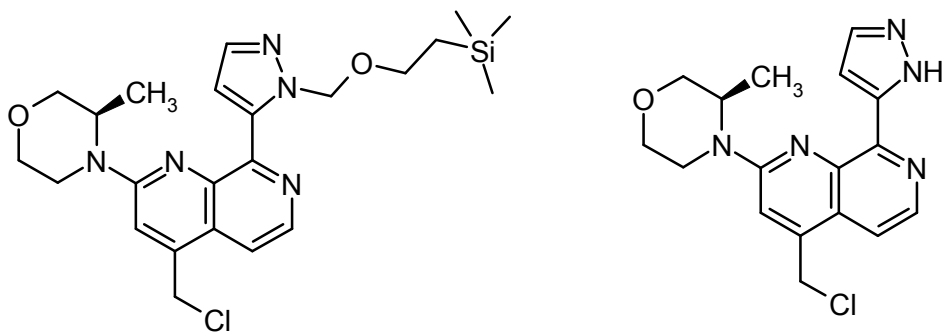


20 Se añadieron 3,0 ml (3,00 mmol) de una solución de DIBAL en tolueno 1 M a una solución de 720 mg (1,49 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo en 17 ml de THF seco a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con 25 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde Hex al 100 % hasta EtOAc al 100 %) para dar 405 mg (0,89 mmol) del producto deseado.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= -0,37 - -0,25 (9H), 0,39 - 0,62 (2H), 1,13 - 1,31 (3H), 3,12 - 3,28 (3H), 3,48 (1H), 3,63 (1H), 3,77 (1H), 3,98 (1H), 4,11 (1H), 4,47 (1H), 4,93 (2H), 5,65 (1H), 5,80 (1H), 5,86 (1H), 6,96 (1H), 7,45 (1H), 7,64 (1H), 7,72 (1H), 8,38 (1H).

Etapa e:

30 **4-(clorometil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina y 4-(clorometil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**



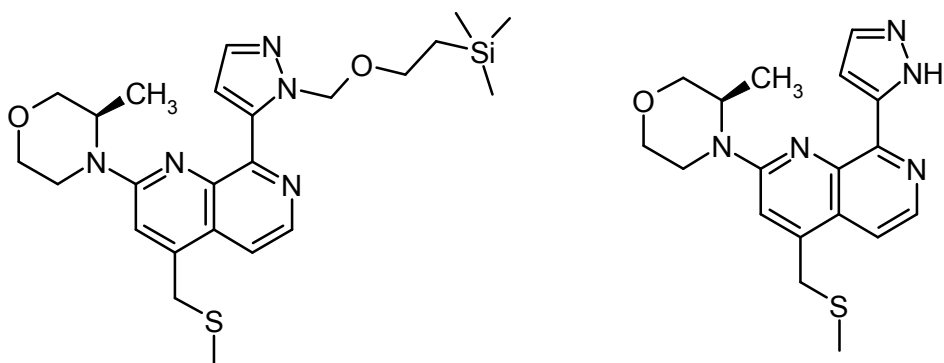
Se añadieron 0,05 ml (0,66 mmol) de cloruro de tionilo a una solución agitada de {2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]metanol en 33 ml de DMF seco a 0 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 1 hora. Se añadió tolueno y la mezcla se concentró para dar una mezcla en bruto de 4-(clorometil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina y 4-(clorometil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina.

Etapa f:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfanil)metil]-8-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfanil)metil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

y



Se añadieron 0,56 ml (1,71 mmol) de una solución acuosa de metantioato de sodio (21 %) a 184 mg de una mezcla en bruto de 4-(clorometil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina y 4-(clorometil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina de la etapa e en 4,3 ml de acetona a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 150 minutos antes de diluir con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 33 mg (0,07 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfanil)metil]-8-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina y 32 mg (0,09 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfanil)metil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina.

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfanil)metil]-8-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina:

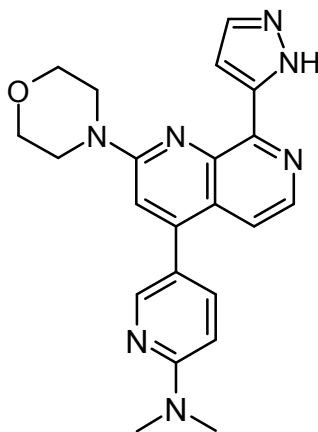
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= -0,14 - 0,02 (9H), 0,86 (2H), 1,24 (3H), 2,02 (3H), 3,26 (1H), 3,53 (1H), 3,60 (2H), 3,64 - 3,73 (1H), 3,77 (1H), 3,91 - 4,05 (1H), 4,10 (2H), 4,18 (1H), 4,53 (1H), 5,50 (2H), 7,17 (1H), 7,39 (1H), 7,81 (1H), 7,95 (1H), 8,35 (1H).

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfanil)metil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,20 - 1,36 (3H), 2,02 (3H), 3,32 (1H), 3,52 - 3,67 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 3,96 - 4,23 (4H), 4,55 (1H), 7,38 (1H), 7,47 (1H), 7,62 (1H), 7,83 (1H), 8,37 (1H), 13,38 (1H).

Ejemplo 187

N,N-dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2-amina

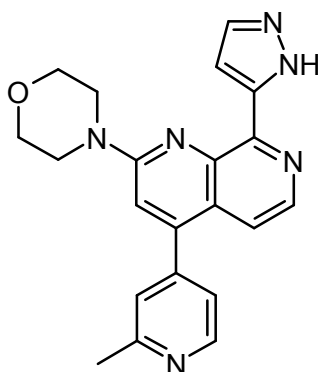


El Ejemplo 187 se preparó usando Automated Medicinal Chemistry (véase ejemplos 346-437). Sin embargo, la pureza inicial no era suficiente para su ensayo y por lo tanto la muestra tuvo que ser purificada una segunda vez por HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 1 mg (0,002 mmol) del producto deseado.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,13 (6H), 3,80 (8H), 6,83 (1H), 7,31 - 7,49 (2H), 7,53 (1H), 7,64 (1H), 7,77 (1H), 8,18 - 8,39 (2H), 13,42 (1H).

Ejemplo 188

4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



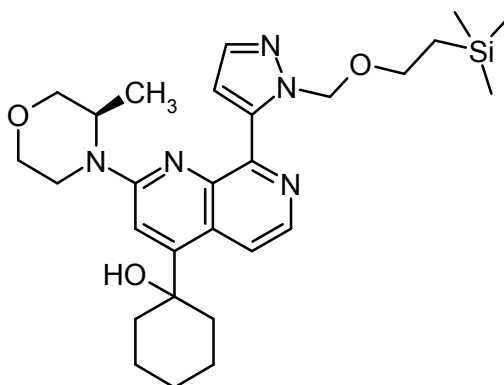
- 10 El Ejemplo 187 se preparó usando Automated Medicinal Chemistry (véase ejemplos 346-437). Sin embargo, la pureza inicial no era suficiente para su ensayo y por lo tanto la muestra tuvo que ser purificada una segunda vez por HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 0,7 mg (0,002 mmol) del producto deseado.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,60 (3H), 3,80 (8H), 7,40 (2H), 7,43 (1H), 7,48 (1H), 7,54 (1H), 7,65 (1H), 8,34 (1H), 8,64 (1H), 13,44 (1H).

15 Ejemplo 189

1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}ciclohexanol

Etapa a:

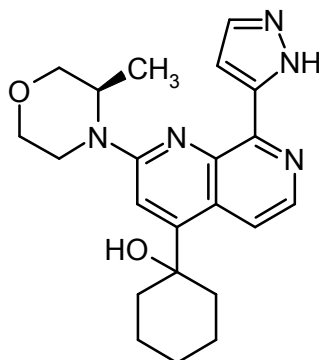
1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}ciclohexanol



Se añadieron 0,23 ml (0,12 mmol) de una solución de pentametenbis(bromuro de magnesio) en THF 0,5 M a una solución de 56 mg (0,12 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo en 3,0 ml de THF a 0 °C en argón. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron otros 0,12 ml (0,06 mmol) de la solución de pentametenbis(bromuro de magnesio) en THF 0,5 M y la mezcla se agitó durante 150 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde Hex al 100 % / EtOAc 50 %) para dar 26 mg (0,05 mmol) del producto deseado.

Etapa b:

1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}ciclohexanol



Se añadieron 0,04 ml (0,08 mmol) de una solución acuosa 2 N de cloruro de hidrógeno a una solución de 20 mg (0,038 mmol) de 1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}ciclohexanol de la etapa a en 0,4 ml de dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x) y DCM (1x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 4 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

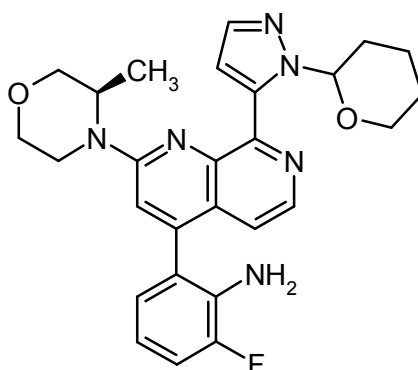
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,25 (3H), 1,41 - 1,57 (2H), 1,57 - 1,68 (1H), 1,70 - 1,84 (1H), 1,96 - 2,11 (2H), 3,31 (1H), 3,56 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,12 (1H), 4,53 (1H), 4,89 - 5,01 (2H), 5,09 - 5,29 (1H), 5,61 (1H), 5,77 (1H), 7,36 (1H), 7,49 (1H), 7,60 (1H), 7,77 (1H), 8,34 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 190

5-fluoro-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina

Etapa a:

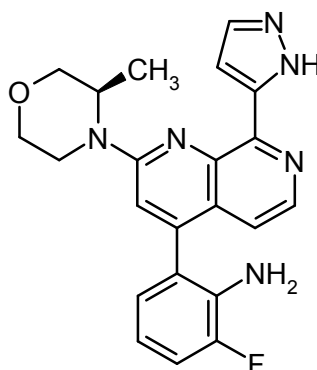
2-fluoro-6-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 90 mg (0,38 mmol) de 2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl₂) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de acetonitrilo y 1,0 ml de agua se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó en argón a 130 °C durante 10 minutos en un horno de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

10 Etapa b:

2-fluoro-6-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina



Una solución de 156 mg de 2-fluoro-6-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina en bruto de la etapa a en 5,8 ml de metanol y 0,30 ml de ácido clorhídrico 2 N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 2 mg (0,005 mmol) del producto deseado.

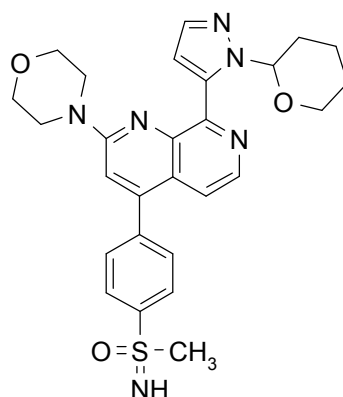
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,22 - 1,40 (3H), 3,51 - 3,64 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,21 (1H), 4,54 - 4,70 (1H), 4,89 (2H), 6,62 - 6,76 (1H), 6,90 (1H), 6,97 - 7,26 (2H), 7,39 (1H), 7,44 (1H), 7,55 - 7,74 (1H), 8,28 (1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 191

(metil{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}oxido-λ⁶-sulfaniliden)cianamida

Etapa a:

4-[4-(metilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-{1-[(2)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridina

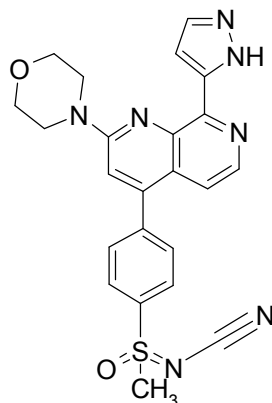


Se solubilizó 4-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida (1,00 g, 1,52 mmol) en una solución de NaOMe (solución en MeOH al 30 %, 25 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con DCM y H₂O. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con rendimiento cuantitativo sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,40 - 1,66 (m, 3H), 1,99 (s a, 2H), 2,30 - 2,47 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,22 - 3,30 (m, 1H), 3,72 (s, 8H), 4,35 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,06 - 6,12 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 8,13 (d, 2H), 8,38 (d, 1H).

Etapa b:

(metil{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}oxido-λ⁶-sulfaniliden)cianamida



Se solubilizó 4-[4-(metilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-{1-[(2)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridina (200 mg, 0,39 mmol) en DCM (6 ml). Se añadieron DMAP (51 mg, 0,42 mmol) y BrCN (82 mg, 0,77 mmol, solución 3 M) en forma secuencial. La reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con MeOH. La suspensión se filtró, se lavó con MeOH y se secó a presión reducida. El sólido en bruto (74 mg) después se solubilizó en DCM (2 ml) y se añadió HCl 3 M (1,5 ml). La reacción se agitó durante 1 h a ta. La reacción se detuvo mediante la adición de bicarbonato saturado y el sólido se filtró y se secó. El compuesto del título se obtuvo sin purificación adicional (60 mg).

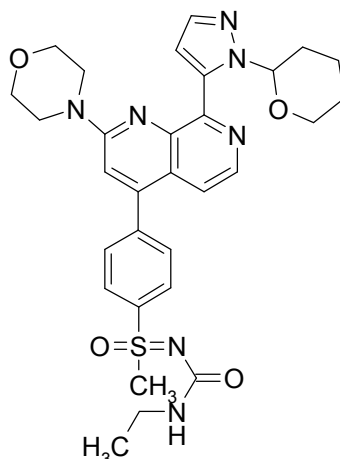
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 3,76 - 3,85 (m, 11H), 7,33 (d, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,26 (d, 2H), 8,36 (d, 1H), 13,42 (s a, 1H).

Ejemplo 192

1-etil-3-(metil{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}oxido-λ⁶-sulfaniliden)urea

Etapa a:

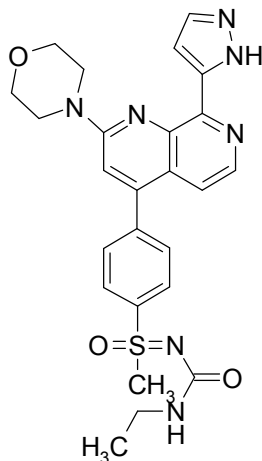
(metil{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}oxido-λ⁶-sulfaniliden)cianamida



Se solubilizó 4-[4-(metilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-{1-[(2)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridina (100 mg, 0,19 mmol) en DCM (6 ml). Se añadieron trietilamina (39 mg, 0,39 mmol) e isocianato de etilo (27 mg, 0,39 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a ta y se añadió trietilamina (195 mg, 3,89 mmol) e isocianato de etilo (135 mg, 1,95 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a ta y se concentró a presión reducida. El material en bruto se solubilizó en DMF (6 ml) y se añadió trietilamina (195 mg, 3,89 mmol) e isocianato de etilo (135 mg, 1,95 mmol). La reacción se agitó durante 48 h a 60 °C. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano al 100 % hasta AcOEt al 100 % hasta MeOH al 20 %). El compuesto del título se obtuvo con un 78 % de rendimiento (93 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,99 (t, 3H), 1,40 - 1,66 (m, 3H), 1,99 (s, 2H), 2,34 - 2,45 (m, 1H), 2,90 - 3,04 (m, 2H), 3,23 - 3,29 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,72 (s, 9H), 6,09 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,39 (d, 1H).

Etapa b:

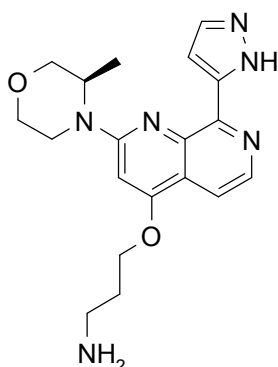
15 **1-etil-3-(metil{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}oxido-λ⁶-sulfaniliden)urea**



Se solubilizó (metil{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}oxido-λ⁶-sulfaniliden)cianamida (93 mg, 46 mmol) en DCM (3 ml) y se añadió HCl 3 M (2 ml). La reacción se agitó 16 h a ta y después se detuvo con NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (hexano al 100 % hasta AcOEt al 100 % hasta MeOH al 20 %) y el compuesto del título se obtuvo con un 85 % de rendimiento (68 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,99 (t, 3H), 2,90 - 3,03 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,80 (s, 8H), 7,00 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 13,37 - 13,47 (m, 1H).

25 Ejemplo 193

3-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propan-1-amina



Se solubilizó [3-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propil]carbamato de *terc*-butilo (80 mg, 0,15 mmol) en DCM (2 ml) y se añadió TFA (0,22 ml, 2,9 mmol). La reacción se agitó 2 h a *ta* y se detuvo con NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró a presión reducida.

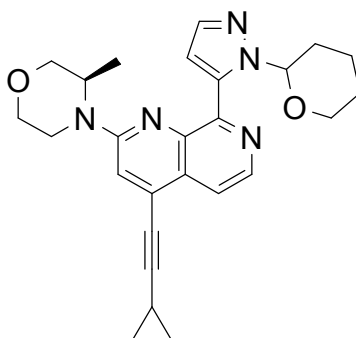
El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (sistema ACN/H₂O/ácido fórmico). El compuesto del título se obtuvo con un 18 % de rendimiento (10 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,27 (d, 3H), 2,11 (quint., 2H), 2,99 (t, 2H), 3,30 (dt, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,36 (t, 2H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,30 - 8,41 (m, 2H).

10 Ejemplo 194

4-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a:

4-(ciclopropiletinil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridina

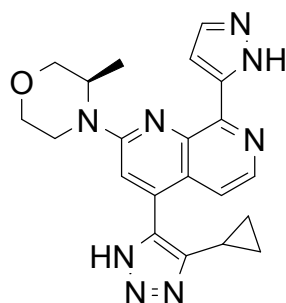


15 Se disolvieron trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-[tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo (150 mg, 284 μmol), yoduro de cobre (I) (5,53 mg, 98 % de pureza, 28,4 μmol) y trietilamina (790 μl, 5,7 mmol) en acetonitrilo (4,0 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con argón. Se añadió etinilciclopropano (74 μl, 98 % de pureza, 850 μmol) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (8,15 mg, 98 % de pureza, 11,4 μmol) en forma secuencial y la reacción se agitó durante 16 h a 45 °C. La reacción después se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y agua y la fase acuosa se extrajo 3x con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (filtro de silicona) y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (mezcla Hex/EtOAc) y el compuesto del título se obtuvo con un 87 % de rendimiento (110 mg).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,90 - 0,98 (m, 2H), 1,01 - 1,08 (m, 2H), 1,15 - 1,22 (m, 3H), 1,39 - 1,50 (m, 2H), 1,52 - 1,65 (m, 1H), 1,72 - 1,81 (m, 1H), 1,94 - 2,01 (m, 2H), 2,31 - 2,39 (m, 1H), 3,11 - 3,30 (m, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 1H), 3,56 - 3,64 (m, 1H), 3,65 - 3,77 (m, 2H), 3,90 - 3,98 (m, 1H), 4,07 - 4,16 (m, 1H), 4,42 - 4,53 (m, 1H), 6,07 (ddd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,44 (d, 1H).

Etapa b:

4-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



5 Se solubilizó 4-(ciclopropyletínil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina (70,0 mg, 158 μmol) en *tert*-butanol (1,8 ml) y agua (1,8 ml). Se añadió azida de sodio (10,3 mg, 158 μmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. a ta. Se añadió sulfato de cobre (II) hidratado (19,7 mg, 78,9 μmol) y (+)-L-ascorbato de sodio (15,6 mg, 78,9 μmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a 100 °C.

10 La reacción después se enfrió a ta, se diluyó con DCM y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de H₂O/ACN/ácido fórmico). El compuesto del título se obtuvo con 1 % de rendimiento (1 mg).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,82 - 0,89 (m, 2H), 0,94 - 1,00 (m, 2H), 1,22 - 1,29 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 1,89 - 1,99 (m, 1H), 3,52 - 3,65 (m, 2H), 3,71 - 3,77 (m, 1H), 3,81 - 3,86 (m, 1H), 4,07 (dd, 1H), 4,17 - 4,24 (m, 1H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,44 (s a, 1H).

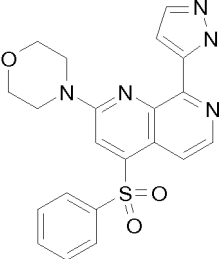
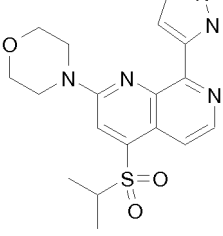
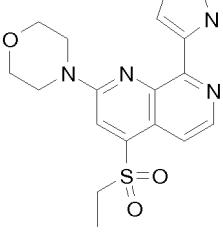
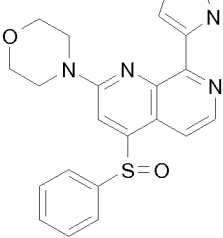
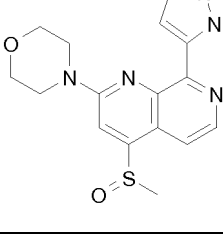
Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con el Esquema 3 y análogamente al Ejemplo 54.

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
195		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,12 (t, 3H), 2,86 -2,97 (m, 1H), 3,23 - 3,29 (m, 1H), 3,81 (s, 8H), 7,41 (s, 1H), 7,61 -7,68 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 13,43 (s, 1H). 4-etilsulfinil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
196		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 0,94 (d, 3H), 1,40 (d, 3H), 3,18 -3,27 (m, 1H), 3,81 (d, 8H), 7,41 (s, 1H), 7,63 -7,71 (m, 3H), 8,41 (d, 1H), 13,45 (s, 1H). 2-(morfolin-4-il)-4-[propan-2-ilsulfinil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
197		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,27 (d, 3H), 2,25 -2,35 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,37 -3,45 (m, 2H), 3,56 (td, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,56 -4,65 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,36 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[3-(metilsulfonyl)propoxi]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

15

(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
198		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 3,83 (s, 8H), 7,35 (s a, 1H), 7,54 (t, 3H), 7,62 (s a, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,89 -7,95 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 13,38 (s a, 1H). 2-(morfolin-4-il)-4-(fenilsulfonyl)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
199		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,25 (d, 6H), 3,69 (spt, 1H), 3,80 (s a, 8H), 7,37 (s a, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 13,46 (s a, 1H). 2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-ilsulfonyl)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
200		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,19 (t, 3H), 3,56 (c, 2H), 3,80 (s, 8H), 7,37 (s a, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,91 (s a, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 13,44 (s a, 1H). 4-(etilsulfonyl)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
201		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 3,83 (s, 8H), 7,30 (s a, 1H), 7,60 -7,69 (m, 3H), 7,72 -7,77 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,12 -8,17 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,40 (s a, 1H). 2-(morfolin-4-il)-4-(fenilsulfinil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
202		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 2,93 (s, 3H), 3,80 (s, 8H), 7,39 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 13,42 (s a, 1H). 4-(metilsulfinil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

(continuación)

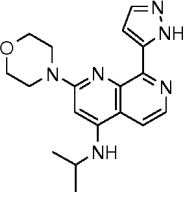
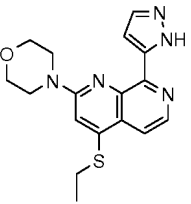
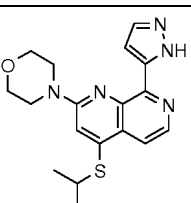
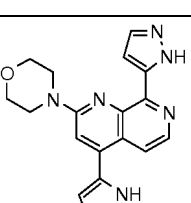
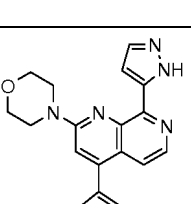
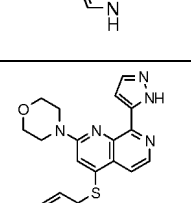
Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
203		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,20 -1,32 (m, 3H), 1,79 -1,88 (m, 1H), 2,55 -2,65 (m, 1H), 2,83 -2,97 (m, 1H), 2,97 -3,10 (m, 2H), 3,17 -3,30 (m, 1H), 3,29 -3,38 (m, 2H), 3,44 -3,62 (m, 2H), 3,64 -3,75 (m, 2H), 3,77 -3,85 (m, 1H), 3,99 -4,08 (m, 1H), 4,14 -4,24 (m, 1H), 4,56 -4,70 (m, 1H), 7,29 -7,41 (m, 2H), 7,58 -7,88 (m, 2H), 8,31 -8,41 (m, 1H), 13,37 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
204		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,20 -1,31 (m, 3H), 2,11 -2,21 (m, 1H), 2,25 -2,40 (m, 1H), 2,96 -3,04 (m, 1H), 3,14 -3,24 (m, 1H), 3,26 -3,37 (m, 2H), 3,43 -3,60 (m, 3H), 3,65 -3,74 (m, 1H), 3,77 -3,85 (m, 1H), 3,96 -4,08 (m, 2H), 4,14 -4,26 (m, 1H), 4,56 -4,71 (m, 1H), 5,79 (t, 1H), 7,31 -7,42 (m, 2H), 7,58 -7,91 (m, 2H), 8,38 (dd, 1H), 13,32 -13,43 (m, 1H). 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Los siguientes compuestos de la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con el Esquema 4 y análogamente a los Ejemplos 63, 70, 85 y 107.

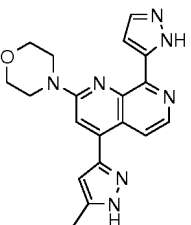
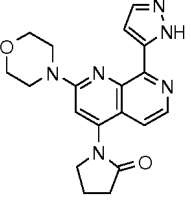
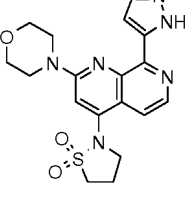
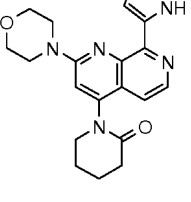
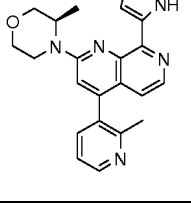
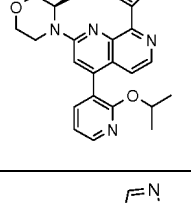
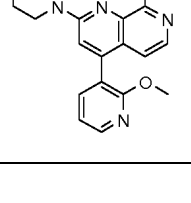
Tabla 2

Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
205		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,38 (dd, 1H), 3,59 (dt, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,62 4,71 (m, 1H), 7,00 (s a, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,99 (s a, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,49 -8,57 (m, 1H), 12,95 -13,63 (m, 2H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4,8-di(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
206		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 2,97 (s, 6H), 3,70 (t, 4H), 3,78 (t, 4H), 6,68 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,07 -13,60 (m, 1H). N,N-dimetil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
207		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 3,50 -3,59 (m, 4H), 3,69 -3,77 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,46 -7,59 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,38 (d, 1H). 2-(morfolin-4-il)-4-(fenilsulfanil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

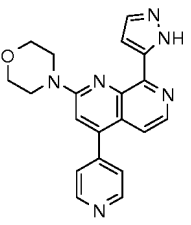
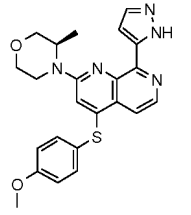
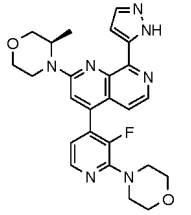
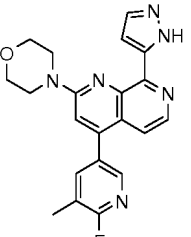
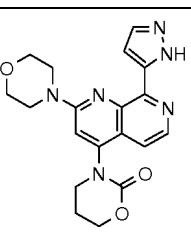
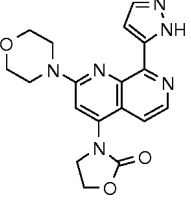
(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
208		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,27 (d, 6H), 3,59 -3,67 (m, 4H), 3,73 -3,82 (m, 4H), 3,90 -4,01 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 13,38 (s a, 1H). 2-(morfolin-4-il)-N-(propan-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
209		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,38 (t, 3H), 3,27 (c, 2H), 3,74-3,8 (m, 8H), 7,21 (s, 1H), 7,37 (s a, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,37 (s a, 1H). 4-(etilsulfanil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
210		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,40 (d, 6H), 3,74-3,80 (m, 8H), 4,02 (spt, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,36 (s a, 1H). 2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-ilsulfanil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
211		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 3,73 -3,86 (m, 8H), 6,29 -6,36 (m, 1H), 6,68 -6,74 (m, 1H), 7,11 -7,17 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,66 (s a, 1H), 13,36 (s a, 1H). 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1H-pirrol-2-il)-1,7-naftiridina
212		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 3,71 -3,87 (m, 8H), 6,53 -6,58 (m, 1H), 6,97 -7,01 (m, 1H), 7,33 -7,43 (m, 3H), 7,62 (s a, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 11,37 (s a, 1H), 13,37 (s a, 1H). 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1H-pirrol-3-il)-1,7-naftiridina
213		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 3,49 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 3,83 (s, 3H), 6,71 (s, 1H), 7,10 -7,16 (m, 2H), 7,36 (s a, 1H), 7,56 -7,65 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 13,39 (s a, 1H). 4-[(4-metoxifenil)sulfanil]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

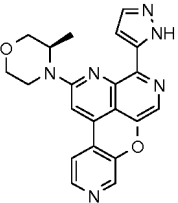
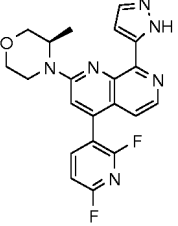
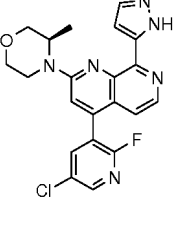
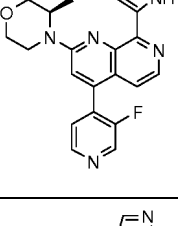
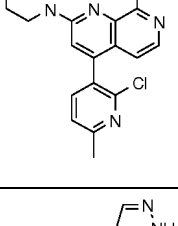
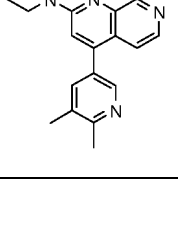
(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
214		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 2,35 (s, 3H), 3,79 (d, 8H), 6,74 (s, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,63 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 13,06 (s a, 1H), 13,37 (s a, 1H). 4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
215		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 2,25 (c, 2H), 2,55 (d, 2H), 3,77 (dd, 8H), 3,92 (t, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,39 (s, 1H). 1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]pirrolidin-2-ona
216		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 2,54 -2,58 (m, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,71 -3,86 (m, 8H), 4,00 (t, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 13,34 (s a, 1H). 4-(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
217		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,86 -2,05 (m, 4H), 2,36 -2,65 (m, 2H), 3,45 -3,54 (m, 1H), 3,71 -3,84 (m, 9H), 7,36 -7,43 (m, 2H), 7,59 -7,64 (m, 2H), 8,34 (d, 1H), 13,34 -13,42 (m, 1H). 1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperidin-2-ona
218		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,30 (t, 3H), 2,25 (d, 3H), 3,34 -3,40 (m, 1H), 3,52 -3,63 (m, 1H), 3,67 -3,76 (m, 1H), 3,78 -3,85 (m, 1H), 4,00 -4,09 (m, 1H), 4,17 -4,27 (m, 1H), 4,57 -4,67 (m, 1H), 6,93 -6,99 (m, 1H), 7,38 -7,46 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 13,42 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(2-metilpiridin-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
219		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,13 (dd, 6H), 1,26 -1,34 (m, 3H), 3,33 -3,39 (m, 1H), 3,57 (dt, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,82 (d a, 1H), 4,04 (dd, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,57 -4,65 (m, 1H), 5,34 (spt, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,34 (dd, 1H), 13,38 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
220		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,34 (dt, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,67 -3,74 (m, 1H), 3,80 (s, 4H), 4,03 (d, 1H), 4,16 -4,23 (m, 1H), 4,58 -4,66 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,63 (s a, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 13,39 (s, 1H). 4-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

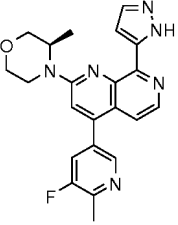
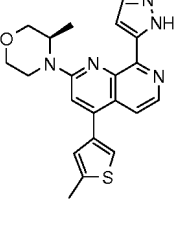
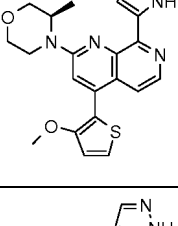
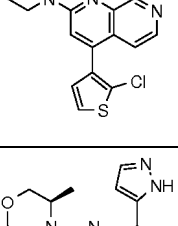
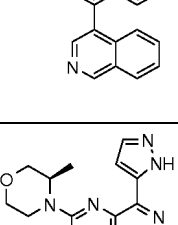
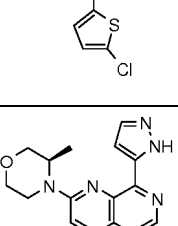
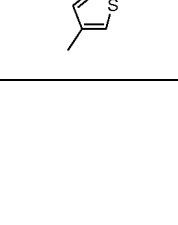
(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
221		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 3,79 (s, 8H), 7,34 -7,45 (m, 2H), 7,52 -7,68 (m, 4H), 8,34 (d, 1H), 8,79 (dd, 2H), 13,42 (s, 1H). 2-(morfolin-4-il)-8-(1 H-pirazol-5-il)-4-(piridin-4-il)-1,7-naftiridina
222		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,13 (d, 3H), 3,13 3,25 (m, 1H), 3,43 -3,53 (m, 1H), 3,57 -3,65 (m, 1H), 3,71 -3,78 (m, 1H), 3,78 -3,86 (m, 4H), 3,95 -4,01 (m, 1H), 4,08 -4,17 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,09 -7,16 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,56 -7,63 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 13,38 (s a, 1H). 4-[(4-metoxifenil)sulfanil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
223		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,33 3,40 (m, 1H), 3,41 -3,49 (m, 4H), 3,52 -3,61 (m, 1H), 3,67 -3,78 (m, 5H), 3,79 -3,85 (m, 1H), 3,99 -4,08 (m, 1H), 4,16 -4,25 (m, 1H), 4,57 -4,68 (m, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,52 -7,68 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,40 (s a, 1H). 4-[3-fluoro-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
224		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 2,12 (s, 3H), 3,79 (s, 8H), 7,01 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 13,39 (s a, 1H). 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
225		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 3,77 (d, 8H), 4,20 (s a, 2H), 4,61 (s a, 2H), 7,31 -7,42 (m, 1H), 7,64 (s a, 3H), 8,36 (s a, 1H), 13,30 -13,48 (m, 1H) 3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1,3-oxazinan-2-ona
226		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 2,14 -2,32 (m, 2H), 3,72 -3,83 (m, 9H), 4,41 -4,60 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 -7,66 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,27 -13,54 (m, 1H). 3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona

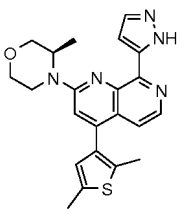
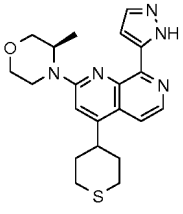
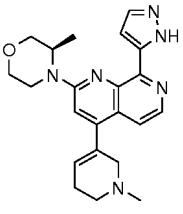
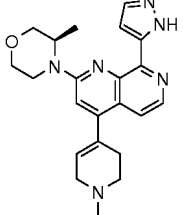
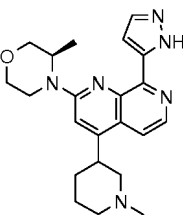
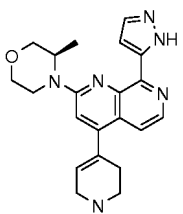
(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
227		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,34 -3,39 (m, 1H), 3,51 -3,61 (m, 1H), 3,67 -3,74 (m, 1H), 3,78 -3,86 (m, 4H), 3,99 -4,07 (m, 1H), 4,16 -4,24 (m, 1H), 4,57 -4,66 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,38 -7,48 (m, 3H), 7,64 (s a, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 13,40 (s a, 1H). 4-(3-metoxipiridin-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
228		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,30 3,41 (m, 1H), 3,52 -3,61 (m, 1H), 3,68 -3,74 (m, 1H), 3,80 -3,85 (m, 1H), 4,01 -4,08 (m, 1H), 4,16 -4,24 (m, 1H), 4,57 -4,66 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,39 -7,48 (m, 2H), 7,62 -7,67 (m, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (c, 1H). 4-(2,6-difluoropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
229		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,31 (d, 3H), 3,37 3,41 (m, 1H), 3,52 -3,62 (m, 1H), 3,67 -3,75 (m, 1H), 3,79 -3,87 (m, 1H), 4,01 -4,09 (m, 1H), 4,17 -4,26 (m, 1H), 4,56 -4,67 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,62 -7,70 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,55 (s a, 1H). 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
230		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,34 -3,42 (m, 1H), 3,51 -3,62 (m, 1H), 3,67 -3,76 (m, 1H), 3,81 (s, 1H), 4,00 -4,09 (m, 1H), 4,17 -4,26 (m, 1H), 4,58 -4,67 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,60 -7,72 (m, 3H), 8,33 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 13,44 (s a, 1H). 4-(3-fluoropiridin-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
231		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,29 (t, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,28 -3,39 (m, 1H), 3,51 -3,62 (m, 1H), 3,67 -3,75 (m, 1H), 3,77 -3,86 (m, 1H), 4,00 -4,08 (m, 1H), 4,16 -4,25 (m, 1H), 4,55 -4,64 (m, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,48 -7,56 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 13,42 (s a, 1H). 4-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
232		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,28 -3,40 (m, 1H), 3,50 -3,62 (m, 1H), 3,66 -3,76 (m, 1H), 3,78 -3,87 (m, 1H), 4,00 -4,09 (m, 1H), 4,18 -4,27 (m, 1H), 4,60 -4,71 (m, 1H), 7,36 -7,49 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 13,43 (s, 1H). 4-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

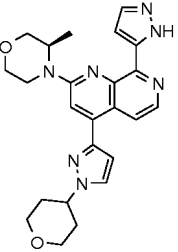
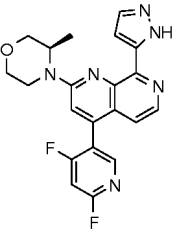
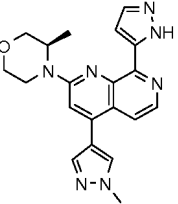
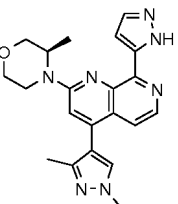
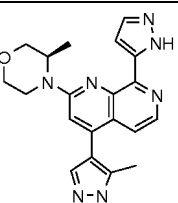
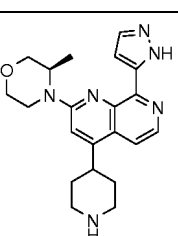
(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
233		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 2,57 (d, 3H), 3,29 -3,40 (m, 1H), 3,50 -3,62 (m, 1H), 3,66 -3,76 (m, 1H), 3,78 -3,87 (m, 1H), 4,01 -4,09 (m, 1H), 4,19 -4,28 (m, 1H), 4,61 -4,71 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 13,43 (s a, 1H). 4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
234		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,56 (d, 3H), 3,28 -3,39 (m, 1H), 3,51 -3,61 (m, 1H), 3,67 -3,75 (m, 1H), 3,78 -3,86 (m, 1H), 4,00 -4,08 (m, 1H), 4,16 -4,24 (m, 1H), 4,59 -4,69 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,36 -7,45 (m, 2H), 7,60 -7,70 (m, 3H), 8,35 (d, 1H), 13,41 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(5-metiltiofen-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
235		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 3,27 3,38 (m, 1H), 3,52 -3,61 (m, 1H), 3,68 -3,75 (m, 1H), 3,78 -3,85 (m, 4H), 4,00 -4,07 (m, 1H), 4,10 -4,19 (m, 1H), 4,55 -4,63 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,36 -7,44 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,32 (s a, 1H). 4-(3-metoxitiofen-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
236		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,29 3,39 (m, 1H), 3,52 -3,62 (m, 1H), 3,68 -3,74 (m, 1H), 3,78 -3,85 (m, 1H), 4,01 -4,07 (m, 1H), 4,17 -4,25 (m, 1H), 4,57 -4,66 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,61 -7,66 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,42 (s a, 1H). 4-(2-clorotiofen-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
237		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,32 (dd, 3H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,53 -3,63 (m, 1H), 3,68 -3,76 (m, 1H), 3,77 -3,84 (m, 1H), 4,04 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,60 -4,70 (m, 1H), 6,81 -6,87 (m, 1H), 7,37 -7,42 (m, 1H), 7,46 -7,51 (m, 1H), 7,63 -7,68 (m, 2H), 7,69 -7,80 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,26 -8,33 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,52 (s, 1H), 13,44 (s a, 1H). 4-(isoquinolin-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
238		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 3,35 3,39 (m, 1H), 3,50 -3,61 (m, 1H), 3,67 -3,75 (m, 1H), 3,77 -3,86 (m, 1H), 4,00 -4,08 (m, 1H), 4,16 -4,24 (m, 1H), 4,60 -4,68 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,61 -7,65 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 13,42 (s a, 1H). 4-(5-clorotiofen-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
239		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,34 (d, 3H), 3,35 -3,41 (m, 1H), 3,52 -3,62 (m, 1H), 3,69 -3,75 (m, 1H), 3,80 -3,87 (m, 1H), 4,01 -4,09 (m, 1H), 4,16 -4,24 (m, 1H), 4,60 -4,68 (m, 1H), 7,39 -7,43 (m, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 13,42 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metiltiofen-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

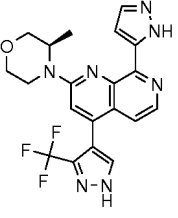
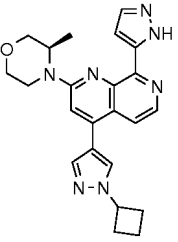
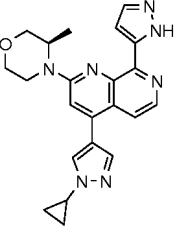
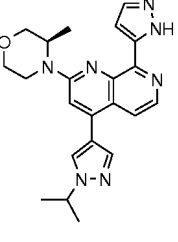
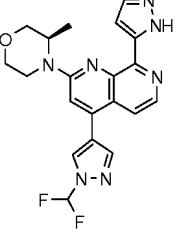
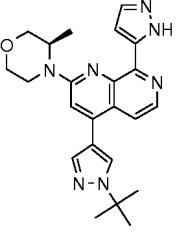
(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
240		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,24 -3,31 (m, 1H), 3,52 -3,63 (m, 1H), 3,68 -3,74 (m, 1H), 3,77 -3,84 (m, 1H), 3,99 -4,09 (m, 1H), 4,16 -4,25 (m, 1H), 4,55 -4,67 (m, 1H), 6,79 -6,84 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,41 (s a, 1H). 4-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
241		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,22 -1,36 (m, 3H), 1,86 -2,03 (m, 2H), 2,11 (t, 2H), 2,63 -2,78 (m, 2H), 2,95 -3,08 (m, 2H), 3,22 -3,32 (m, 1H), 3,36 -3,44 (m, 1H), 3,57 (td, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,99 -4,12 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,59 -4,71 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,34 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tetrahidro-2H-tiopian-4-il)-1,7-naftiridina
242		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,27 (d, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,16 (s a, 2H), 3,25 -3,32 (m, 1H), 3,55 (td, 1H), 3,66 -3,73 (m, 1H), 3,77 -3,86 (m, 1H), 4,03 (dd, 1H), 4,14 -4,21 (m, 1H), 4,57 -4,68 (m, 1H), 5,90 (dt, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,62 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 13,38 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
243		RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄): d [ppm]= 1,38 (d, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,57 -2,63 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 3,20 -3,26 (m, 2H), 3,40 -3,51 (m, 1H), 3,64 -3,73 (m, 1H), 3,79 -3,92 (m, 2H), 4,06 -4,17 (m, 2H), 4,53 -4,63 (m, 1H), 5,86 -5,91 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,64 -7,68 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,32 (d, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
244		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,27 (dd, 3H), 1,62 (td, 1H), 1,71 -1,81 (m, 2H), 1,88 (d, 1H), 1,99 -2,09 (m, 1H), 2,18 (td, 1H), 2,24 (d, 3H), 2,79 -2,92 (m, 2H), 3,24 -3,31 (m, 1H), 3,41 -3,51 (m, 1H), 3,57 (td, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,57 -4,65 (m, 1H), 7,32 -7,38 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 13,33 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-metilpiperidin-3-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
245		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,21 -1,30 (m, 4H), 2,34-2,40 (m, 1H), 2,41 -2,48 (m, 1H), 2,97 -3,02 (m, 1H), 3,25 -3,31 (m, 1H), 3,40 -3,46 (m, 2H), 3,50 -3,60 (m, 1H), 3,66 -3,74 (m, 1H), 3,78 -3,85 (m, 1H), 3,99 -4,07 (m, 1H), 4,12 -4,21 (m, 1H), 4,56 -4,64 (m, 1H), 5,86 -5,93 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,58 -7,68 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 13,38 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,7-naftiridina

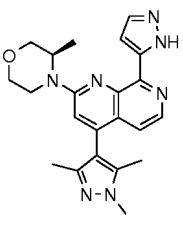
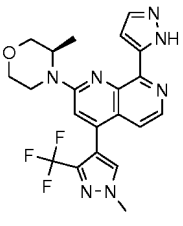
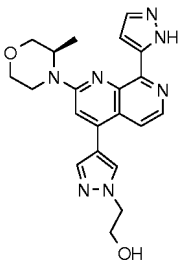
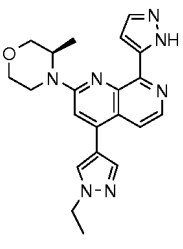
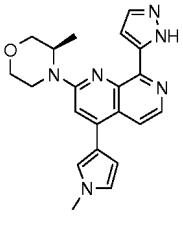
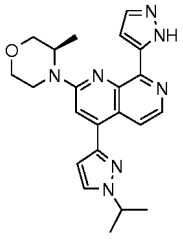
(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
246		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 1,64 -1,93 (m, 2H), 2,04 -2,19 (m, 2H), 3,19 -3,27 (m, 2H), 3,36 -3,43 (m, 1H), 3,53 -3,64 (m, 1H), 3,68 -3,77 (m, 1H), 3,78 -3,90 (m, 3H), 4,02 -4,10 (m, 1H), 4,10 -4,18 (m, 1H), 4,19 -4,29 (m, 1H), 4,56 -4,68 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,64 -7,68 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 13,45 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-1,7-naftiridina
247		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,30 (s, 3H), 3,34 3,41 (m, 1H), 3,51 -3,63 (m, 1H), 3,68 -3,75 (m, 1H), 3,80 -3,87 (m, 1H), 4,01 -4,09 (m, 1H), 4,17 -4,26 (m, 1H), 4,59 -4,67 (m, 1H), 7,21 -7,27 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 13,44 (s a, 1H). 4-(4,6-difluoropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
248		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,30 3,38 (m, 1H) 3,52 -3,62 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,80 -3,87 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,06 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,31 -8,40 (m, 2H), 13,41 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
249		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,27 -3,40 (m, 1H), 3,53 -3,63 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,01 -4,09 (m, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,41 (s a, 1H). 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
250		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,29 -3,33 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,05 (dd, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,41 (s a, 1H). 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
251		RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d): d [ppm]= 1,38 -1,46 (m, 4H), 1,77 -1,87 (m, 2H), 1,96 -2,06 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 3,27 -3,39 (m, 2H), 3,53 (td, 1H), 3,72 (td, 1H), 3,82 -4,05 (m, 3H), 4,18 (dd, 1H), 4,36 -4,47 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,43 -8,49 (m, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(piperidin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

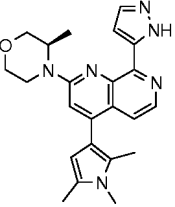
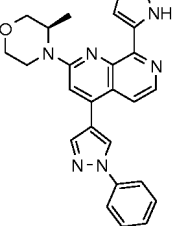
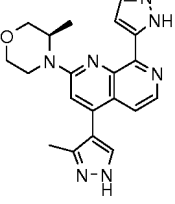
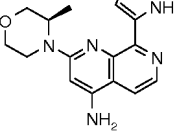
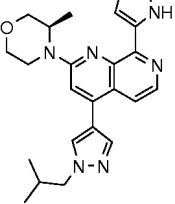
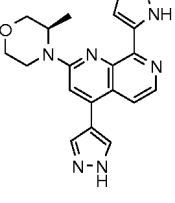
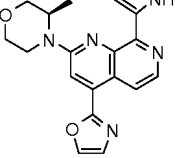
(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
252		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 3,36 -3,44 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H), 8,33 (s, 2H), 13,41 (s a, 1H), 14,11 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1,7-naftiridina
253		RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d): d [ppm]= 1,46 (d, 3H), 1,90 2,03 (m, 2H), 2,56 -2,72 (m, 4H), 3,57 (td, 1H), 3,74 (td, 1H), 3,86 -3,98 (m, 2H), 4,04 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,91 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,46 (d, 1H). 4-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
254		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,00 -1,08 (m, 2H), 1,14 -1,20 (m, 2H), 1,28 (d, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,51 -3,61 (m, 1H), 3,68 -3,75 (m, 1H), 3,80 -3,89 (m, 2H), 4,02 -4,08 (m, 1H), 4,16 -4,23 (m, 1H), 4,60 -4,69 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 13,38 (s a, 1H). 4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
255		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 1,52 (d, 6H), 3,29 -3,39 (m, 1H), 3,52 -3,62 (m, 1H), 3,68 -3,76 (m, 1H), 3,80 -3,87 (m, 1H), 4,01 -4,09 (m, 1H), 4,16 -4,24 (m, 1H), 4,57 -4,69 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,34 -8,41 (m, 2H), 13,38 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
256		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,29 3,40 (m, 1H), 3,51 -3,61 (m, 1H), 3,68 -3,75 (m, 1H), 3,81 -3,87 (m, 1H), 4,02 -4,08 (m, 1H), 4,19 -4,26 (m, 1H), 4,62 -4,70 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 13,41 (s a, 1H). 4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
257		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 1,63 (s, 9H), 3,34 -3,39 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,85 (d, 1H), 4,07 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 13,39 (s a, 1H). 4-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

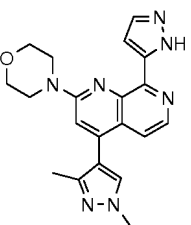
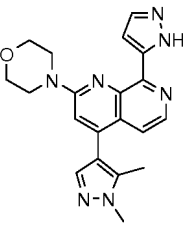
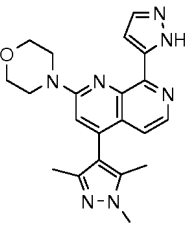
(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
258		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 2,02 (d, 3H), 2,12 (d, 3H), 3,27 -3,33 (m, 1H), 3,51 -3,65 (m, 1H), 3,69 -3,76 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,79 -3,85 (m, 1H), 4,00 -4,11 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,53 -4,67 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 13,41 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1,7-naftiridina
259		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,27 (d, 3H), 3,28 -3,38 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,02 -4,11 (m, 4H), 4,17 (d, 1H), 4,50 -4,59 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,63 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,41 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
260		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,34 -3,40 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,69 -3,75 (m, 1H), 3,80 -3,87 (m, 3H), 4,06 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,65 (d, 1H), 5,00 (s a, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,37 (s a, 1H). 2-(4-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirazol-1-il)etanol
261		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 1,48 (t, 3H), 3,33 -3,40 (m, 1H), 3,53 -3,62 (m, 1H), 3,69 -3,76 (m, 1H), 3,80 -3,88 (m, 1H), 4,02 -4,10 (m, 1H), 4,17 -4,23 (m, 1H), 4,26 (c, 2H), 4,61 -4,70 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,35 -8,40 (m, 2H), 13,39 (s a, 1H). 4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
262		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,27 (d, 3H), 3,25 3,32 (m, 1H), 3,52 -3,61 (m, 1H), 3,68 -3,77 (m, 4H), 3,81 (s, 1H), 4,01 -4,08 (m, 1H), 4,14 -4,21 (m, 1H), 4,57 -4,66 (m, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,12 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
263		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 1,52 (d, 6H), 3,27 -3,42 (m, 1H), 3,57 (td, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,56 -4,72 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,35 8,42 (m, 2H), 13,40 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

(continuación)

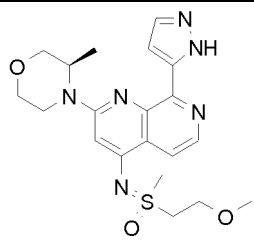
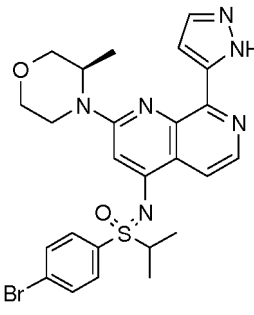
Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
264		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,27 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,26 -3,32 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,51 -3,62 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,51 -4,60 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,60 -7,66 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 13,38 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-il)-1,7-naftiridina
265		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,32 (d, 3H), 3,36 3,43 (m, 1H), 3,59 (td, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,86 (d, 1H), 4,08 (dd, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 7,35 -7,45 (m, 2H), 7,54 -7,62 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,99 (dd, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 13,43 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
266		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,26 (s a, 3H), 3,58 (td, 1H), 3,28 -3,39 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,69 -7,87 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,02 (s a, 1H), 13,41 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
267		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,23 (d, 3H), 3,24 (td, 1H), 3,55 (td, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 13,40 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
268		RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d): d [ppm]= 1,01 (d, 6H), 1,46 (d, 3H), 2,33 (dt, 1H), 3,51 -3,61 (m, 1H), 3,72 (td, 1H), 3,84 -3,90 (m, 1H), 3,90 -3,97 (m, 1H), 3,99 -4,08 (m, 3H), 4,18 (dd, 1H), 4,42 4,50 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,71 -7,75 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,44 (d, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
269		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,30 3,38 (m, 1H), 3,53 -3,62 (m, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,03 -4,09 (m, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 13,37 (s a, 1H), 13,41 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1H-pirazol-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
270		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,31 (d, 3H), 3,40 -3,44 (m, 1H), 3,55 -3,64 (m, 1H), 3,71 -3,77 (m, 1H), 3,82 -3,87 (m, 1H), 4,03 -4,11 (m, 1H), 4,19 -4,25 (m, 1H), 4,62 -4,69 (m, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 13,44 (s a, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1,3-oxazol-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

(continuación)

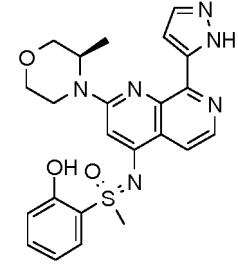
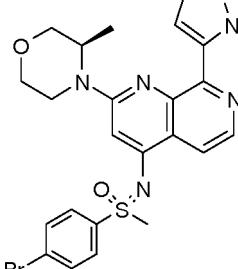
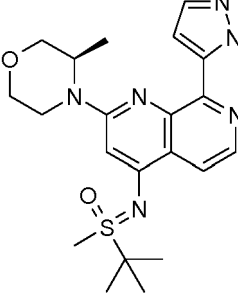
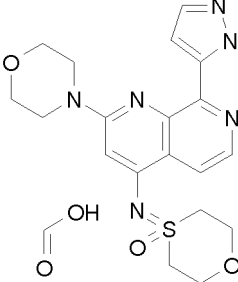
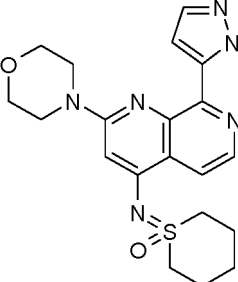
Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
271		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,16 (s, 3H), 3,72 3,84 (m, 8H), 3,88 (s, 3H), 7,35 -7,43 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,40 (s a, 1H). 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
272		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,25 (s, 3H), 3,71 3,82 (m, 8H), 3,86 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,64 (s, 2H), 8,33 (d, 1H), 13,40 (s a, 1H). 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
273		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,00 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,71 -3,86 (m, 11H), 7,24 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,32 (d, 1H). 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1,7-naftiridina

Los siguientes compuestos de la Tabla 3 se prepararon de acuerdo con el Esquema 6 y análogamente al Ejemplo 126.

Tabla 3

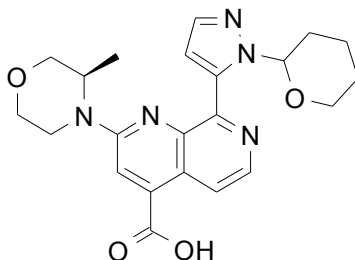
Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
274		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,25 (d, 3H), 3,23 3,29 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,35 3,41 (m, 1H), 3,43 (d, 2H), 3,56 (td, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,78 -3,92 (m, 5H), 3,95 -4,08 (m, 2H), 4,34 -4,47 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,36 (s a, 1H). 4-[[2-metoxietil)(metil)oxido-λ ⁶ -sulfanilideno]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
275		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 0,94 (dd, 3H), 1,31 (dd, 3H), 1,48 (c, 3H), 3,03 -3,15 (m, 1H), 3,41 -3,52 (m, 1H), 3,53 -3,92 (m, 4H), 3,93 -4,10 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 7,26 -7,32 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,79 (t, 2H), 7,84 -7,91 (m, 2H), 8,06 (c, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,29 (s a, 1H). 4-[[4-bromofenil)(oxido)propan-2-il-λ ⁶ -sulfanilideno]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
276		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]=0,80 -1,18 (m, 3H), 3,61-3,66 (m, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,72 -3,89 (m, 2H), 3,93 -4,04 (m, 2H), 4,05 4,13 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,83 -6,94 (m, 1H), 6,96 -7,05 (m, 1H), 7,24 -7,30 (m, 1H), 7,40 -7,50 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,91 -8,00 (m, 2H), 8,26 -8,30 (m, 1H), 11,28 (s a, 1H). 2-(metil-N-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}sulfonimidoil)fenol
277		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 0,81 (d, 1H), 1,17 (d, 2H), 3,06 -3,18 (m, 1H), 3,42 -3,54 (m, 1H), 3,55 -3,67 (m, 1H), 3,68 -3,79 (m, 4H), 3,81 -3,92 (m, 1H), 3,93 -4,03 (m, 1H), 4,09 -4,18 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,84 -7,90 (m, 2H), 7,91 -7,99 (m, 2H), 8,03 (dd, 1H), 8,34 (dd, 1H), 13,31 (s a, 1H). 4-[(4-bromofenil)(metil)oxido-λ ⁶ -sulfanilideno]amino-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
278		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,22 -1,29 (m, 3H), 1,55 (d, 9H), 3,25 -3,30 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,52 -3,62 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,80 -3,86 (m, 1H), 3,94 -4,09 (m, 2H), 4,33 -4,48 (m, 1H), 6,83 -6,93 (m, 1H), 7,29 -7,37 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,15 -13,44 (m, 1H). 4-[(<i>tert</i> -butil(metil)oxido-λ ⁶ -sulfanilideno)amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
279		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 3,59 -3,67 (m, 6H), 3,77 -3,86 (m, 6H), 3,96 (t, 2H), 4,13 -4,20 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,33 (d, 1H). ácido fórmico -N-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1,4λ ⁴ -oxatian-4-imina 4-óxido (1:1)
280		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm]= 1,55 -1,75 (m, 2H), 1,85 -2,07 (m, 4H), 3,42 -3,53 (m, 2H), 3,62 (t, 4H), 3,71 (d, 2H), 3,76 -3,84 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,37 (s, 1H). N-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il] hexahidro-1λ ⁴ -tiopiran-1-imina 1-óxido

Ejemplo 281**3-metil-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}butan-2-ol****Etap a:**

5 **ácido carboxílico** 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-

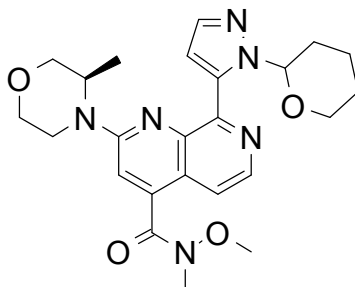


10 Se solubilizó 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo (1,10 g, 2,51 mmol) en THF (11 ml) y metanol (5 ml). Se añadió solución de NaOH (2,8 ml, 1,0 M, 2,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a ta. El disolvente se retiró a presión reducida y la fase acuosa se acidificó a pH 5 usando HCl 1 M. La solución acuosa se liofilizó y el compuesto del título se obtuvo sin purificación adicional con un 99 % de rendimiento (1,10 g).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,18 (dd, 3H), 1,37 - 1,49 (m, 2H), 1,51 - 1,64 (m, 1H), 1,88 - 2,03 (m, 2H), 2,29 - 2,40 (m, 1H), 3,09 - 3,19 (m, 1H), 3,19 - 3,28 (m, 1H), 3,41 - 3,51 (m, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 3,66 - 3,78 (m, 2H), 3,89 - 4,00 (m, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,36 - 4,51 (m, 1H), 5,92 - 6,08 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,46 - 8,53 (m, 1H).

Etap b:

N-metoxi-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-carboxamida

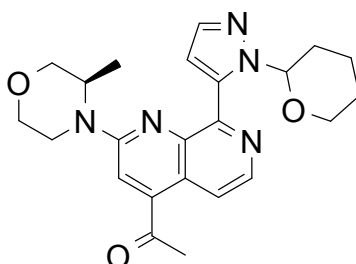


20 Se solubilizó clorhidrato de N-metoximetanamina (1:1) (861 mg, 8,83 mmol) en DMF (20 ml). Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (3,1 ml, 18 mmol) y HATU (2,52 g, 6,62 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a ta. Después se añadió ácido 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-carboxílico (1,10 g, 85 % de pureza, 2,21 mmol) y la mezcla se agitó 16 h a ta. Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (3,1 ml, 18 mmol) y HATU (2,52 g, 6,62 mmol) de nuevo y la reacción se agitó durante 16 h a ta. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución parcialmente saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre un filtro de silicona y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (desde Hx/EtOAc: 0-100 % hasta EtOAc al 100 % hasta EtOAc/EtOH: 0-20 %) y el compuesto del título se obtuvo con rendimiento cuantitativo.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,19 - 1,25 (m, 3H), 1,41 - 1,54 (m, 2H), 1,54 - 1,66 (m, 1H), 1,92 - 1,99 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 3,15 - 3,32 (m, 2H), 3,42 (s a, 3H), 3,50 (s a, 3H), 3,60 - 3,72 (m, 2H), 3,72 - 3,80 (m, 1H), 3,93 - 4,01 (m, 1H), 4,12 - 4,22 (m, 1H), 4,46 - 4,57 (m, 1H), 6,04 - 6,17 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 2H), 8,41 (d, 1H).

Etap c:

35 **1-(2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-il)etanona**

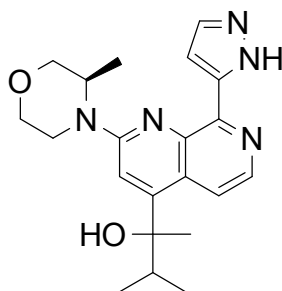


Se solubilizó N-metoxi-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carboxamida (710 mg, 1,52 mmol) en THF y se enfrió a 0 °C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,5 ml, 3,0 M, 4,6 mmol) por goteo y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. y 1,5 h a ta. Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,5 ml, 3,0 M, 4,6 mmol) de nuevo y la reacción se agitó durante 16 h. La reacción se detuvo con NH₄Cl saturado y se extrajo con DCM. La fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,23 (dd, 3H), 1,40 - 1,48 (m, 2H), 1,53 - 1,64 (m, 1H), 1,95 - 2,00 (m, 1H), 2,32 - 2,40 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 3,19 - 3,30 (m, 2H), 3,64 - 3,73 (m, 2H), 3,75 - 3,81 (m, 1H), 3,95 - 4,02 (m, 1H), 4,14 - 4,21 (m, 1H), 4,55 - 4,63 (m, 1H), 5,97 - 6,07 (m, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Etapa d:

3-metil-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}butan-2-ol

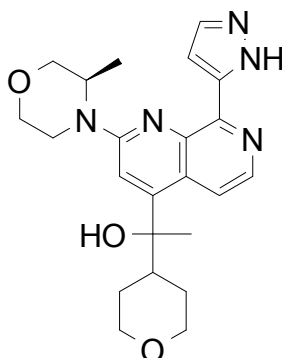


Se solubilizó 1-(2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il)etanona (33,0 mg, 78,3 μmol) en THF (2,0 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloro(propan-2-il)magnesio (120 μl, 2,0 M, 230 μmol) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C 0,5 h y 1,5 h a ta ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se añadió HCl ac. 3 M (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 16 h a ta. La reacción se detuvo con NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre un filtro de silicio y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de ACN/H₂O/NH₄OH) y el compuesto del título se obtuvo con un 27 % de rendimiento (9 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,75 - 0,89 (m, 6H), 1,26 (d, 3H), 1,63 (d, 3H), 3,59 (t, 1H), 3,71 - 3,78 (m, 1H), 3,80 - 3,88 (m, 1H), 4,03 - 4,16 (m, 2H), 4,50 - 4,60 (m, 1H), 5,39 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,27 - 8,32 (m, 2H), 13,34 (s a, 1H).

25 Ejemplo 282

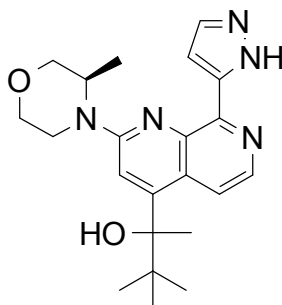
1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol



Se solubilizó 1-(2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-il)etanona (33,0 mg, 78,3 μmol) en THF (2,0 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloro(tetrahidro-2H-piran-4-il)magnesio (1,4 ml, 0,50 M, 710 μmol) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C 0,5 h y 1,5 h a ta. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cloro(tetrahidro-2H-piran-4-il)magnesio (1,4 ml, 0,50 M, 710 μmol) de nuevo. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y 45 a ta. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se añadió HCl ac. 3 M (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 72 h a ta. La reacción se detuvo con NaHCO_3 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre un filtro de silicio y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de ACN/ H_2O / NH_4OH) y el compuesto del título se obtuvo con un 23 % de rendimiento (25 mg).
 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,25 (d, 4H), 1,34 - 1,45 (m, 2H), 1,45 - 1,56 (m, 1H), 1,64 - 1,68 (m, 3H), 2,24 - 2,35 (m, 1H), 3,06 - 3,24 (m, 2H), 3,26 - 3,32 (m, 1H), 3,57 (t, 1H), 3,69 - 3,90 (m, 5H), 4,02 - 4,14 (m, 2H), 4,48 - 4,58 (m, 1H), 5,48 (d, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,24 - 8,34 (m, 2H), 13,33 (s a, 1H).

Ejemplo 283

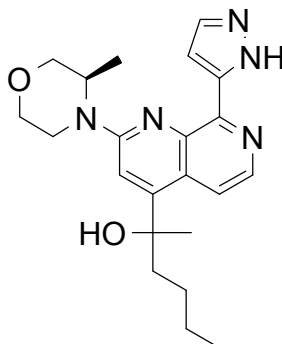
3,3-dimetil-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}butan-2-ol



Se solubilizó 1-(2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-il)etanona (33,0 mg, 78,3 μmol) en THF (2,0 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió *tert*-butil(cloro)magnesio (710 μl , 1,0 M, 710 μmol) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C 0,5 h y 1,5 h a ta. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se añadió HCl ac. 3 M (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 72 h a ta. La reacción se detuvo con NaHCO_3 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre un filtro de silicio y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de ACN/ H_2O / NH_4OH) y el compuesto del título se obtuvo con un 24 % de rendimiento (25 mg).
 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0,94 (s, 9H), 1,14 - 1,30 (m, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,19 - 3,31 (m, 1H), 3,58 (t, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,75 - 3,86 (m, 1H), 3,98 - 4,17 (m, 2H), 4,53 (s a, 1H), 5,59 (s, 1H), 7,10 (s a, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,92 (s a, 1H), 13,30 (s a, 1H).

Ejemplo 284

2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}hexan-2-ol



Se solubilizó 1-(2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-il)etanona (33,0 mg, 78,3 μmol) en THF (2,0 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió butil(cloro)magnesio (360 μl , 2,0 M, 710 μmol) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C 0,5 h y 1,5 h a ta ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se añadió HCl ac. 3 M (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 72 h a ta. La reacción se detuvo con NaHCO_3 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre un filtro de silicio y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de ACN/ H_2O / NH_4OH) y el compuesto del título se obtuvo con 7 % de rendimiento (7 mg).
 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0,77 (td, 3H), 0,97 - 1,08 (m, 1H), 1,12 - 1,22 (m, 3H), 1,27 (d, 4H), 1,68 (d, 3H), 1,87 - 2,00 (m, 1H), 2,02 - 2,14 (m, 1H), 3,58 (t, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,01 - 4,16 (m, 2H), 4,55 (d, 1H),

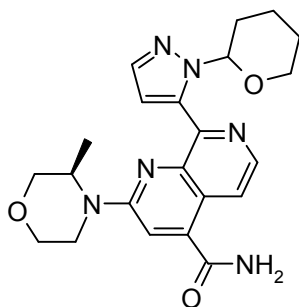
5,47 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,35 (s a, 1H).

Ejemplo 285

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-3-il)-1,7-naftiridin-4-carboxamida

Etapa a

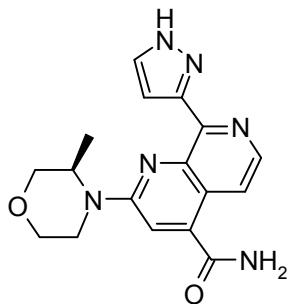
5 2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxamida



10 Se suspendió 2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-carbonitrilo (1,5 g, 3,882 mmol) en 2-metoxietanol (15 ml). Después se añadió KOH (0,653 g, 11,645 mmol) en agua (367 μ l) y la reacción se agitó a 150 °C durante 7 horas y a 130 °C durante 14 horas. El disolvente se retiró mediante destilación a presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de una mezcla de isopropanol (5 ml) y éter dietílico (25 ml). El compuesto del título se obtuvo mediante filtración como un sólido de color amarillo con 6 % de rendimiento (95 mg). CL-EM (procedimiento 1): m/z: $[M+H]^+$ = 423,2, T_r = 3,01 min.

Etapa b

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-3-il)-1,7-naftiridin-4-carboxamida



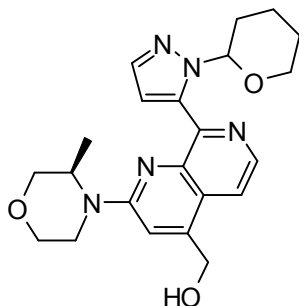
15 A 2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxamida (95 mg, 0,22 mmol) se le añadieron una gota de agua y ácido trifluoroacético (1 ml, 13 mmol). Después de 2 horas el análisis por CLEM indicó la retirada completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se retiró a presión reducida y el residuo se ajustó a pH 7 mediante la adición de solución ac. de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo con una mezcla de diclorometano / isopropanol (10 :1, 5 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía Flashmaster (25 g de gel de sílice 60, 30 μ M) con cloroformo / metanol 90 :10 como eluyente. El compuesto del título se obtuvo con un 19 % de rendimiento (14 mg) como un sólido de color amarillo. Punto de fusión: 145–147 °C. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 1,40-1,41 (m, 3H), 3,49-3,52 (m, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 2H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,60-4,61 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,86-7,87 (m, 1H), 8,37-8,38 (m, 1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: $[M+H]^+$ = 339,2, T_r = 2,23 min.

Ejemplo 286

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Etapa a

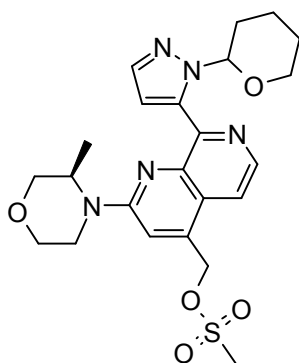
30 {2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il}metanol



5 A una solución de 2-((*R*)-3-Metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxilato de metilo (190,5 mg, 0,435 mmol) en THF absoluto (19 ml) se le añadió una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, 871 μ l, 0,871 mmol) en argón a ta y la reacción se agitó durante 1,5 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Flashmaster (gel de sílice 60, 30 μ M) usando cloroformo / metanol 98 : 2 como eluyente. El compuesto del título se obtuvo con un 66 % de rendimiento (118 mg). CL-EM (procedimiento 1): m/z: $[M+H]^+$ = 410,3, T_r = 3,07 min.

10 Etapa b

metansulfonato de {2-[(*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}metilo

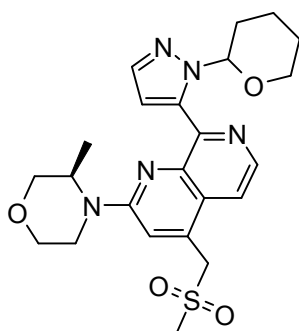


15 A una solución de {2-((*R*)-3-Metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il}metanol (118 mg, 0,288 mmol) y trimetilamina (52 μ l, 0,375 mmol) en THF absoluto (5 ml) se le añadió por goteo en argón a 0 °C cloruro de metansulfonilo (25 μ l, 0,317 mmol) y la reacción se dejó agitar durante una hora a 0 °C. Con intervalos de dos horas, se añadió más cloruro de metansulfonilo (3 x 25 μ l, 0,317 mmol) y la reacción se dejó agitar durante otras 16 horas a ta. Después de la adición de otra porción de cloruro de metansulfonilo (25 μ l, 0,317 mmol) la reacción se agitó a 40 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se evaporó. El compuesto del título se obtuvo con rendimiento cuantitativo (219 mg) y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. CL-EM (procedimiento 1): m/z: $[M+H]^+$ = 488,2, T_r = 3,32 min.

20

Etapa c

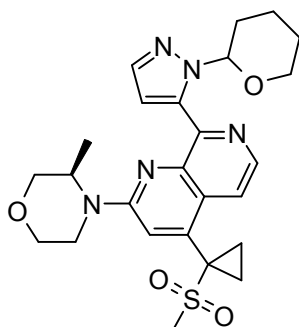
2-[(*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfonil)metil]-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



5 A una solución de metansulfonato de {2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}metilo (219 mg, 0,45 mmol) en DMSO absoluto (2 ml) se le añadió en porciones metilsulfonato de sodio (161 mg, 1,572 mmol) y la reacción se dejó agitar a 120 °C durante 20 minutos. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Puri-Flash (25 g de gel de sílice 60, 30 µm) usando diclorometano / metanol 95 : 5 como eluyente. El compuesto del título se obtuvo con un 40 % de rendimiento (84 mg) como un sólido de color amarillo. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 472,3, T_r = 3,06 min.

Etapa d

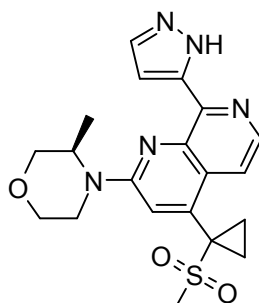
10 **2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(metilsulfonyl)ciclopropil]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina**



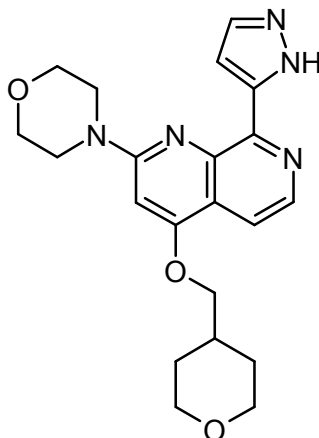
15 A una solución de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfonyl)metil]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina (84 mg, 0,178 mmol), 1,2-dibromoetano (15 µl, 0,178 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (6 mg, 0,018 mmol) en THF absoluto (1,68 ml) se le añadió una solución de NaOH (50 % en agua, 185 µl) y la reacción se agitó a ta durante una hora. La suspensión cambió a color verde oscuro / marrón oscuro. Se añadió más 1,2-dibromoetano (15 µl, 0,178 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (6 mg, 0,018 mmol) y solución de NaOH (50 % en agua, 185 µl) y la reacción se agitó a 60 °C durante 5 horas. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Flashmaster (25 g de gel de sílice 60, 30 µm) usando diclorometano / metanol 95 : 5 como eluyente. El compuesto del título se obtuvo con un 28 % de rendimiento (25 mg) como un sólido de color amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 498,3, T_r = 3,27 min.

Etapa e

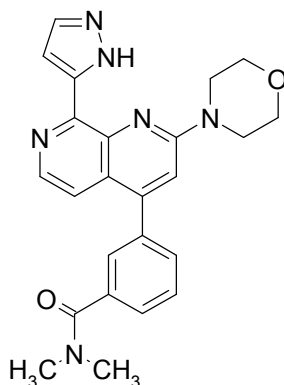
25 **2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(metilsulfonyl)ciclopropil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina**



30 A una solución de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(metilsulfonyl)ciclopropil]-8-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina (25 mg, 0,05 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió HCl (2 N en agua). La reacción se agitó durante 18 horas a 50 °C. El análisis por CLEM indicó la retirada completa del grupo protector. El metanol se retiró a presión reducida y el valor del pH del residuo se ajustó a 7 mediante la adición de solución acuosa de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con un 73 % de rendimiento (16 mg) como un sólido de color amarillo. Punto de fusión: 240–248 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,06–0,09 (m, 3H), 0,83–0,89 (m, 1H), 1,22–1,53 (m, 1H), 1,97–2,36 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,51–3,58 (m, 1H), 3,67–3,75 (m, 1H), 3,83–3,88 (m, 1H), 3,91–3,95 (m, 1H), 3,98–4,03 (m, 1H), 4,16–4,20 (m, 1H), 4,39–4,46 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,82–7,83 (m, 1H), 8,48–8,49 (m, 1H). CL-EM (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 414,2, T_r = 2,65 min.

Ejemplo 287**2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1,7-naftiridina**

5 Una mezcla de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (75 mg, 0,1 mmol), 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (26,4 mg, 147,5 μmol) y carbonato de cesio (41,6 mg, 127,8 μM) en DMF (0,6 ml) se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió HCl conc. (0,13 ml) lentamente (desprendimiento de gas). La reacción se agitó a ta durante 14 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo después de la separación por HPLC con 3 % de rendimiento (1 mg). RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2 , picos seleccionados): δ [ppm] = 1,86 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,07 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Ejemplo 288**15 N,N-dimetil-3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida**

20 A una solución de ácido [3-(dimetilcarbamoi)fenil]borónico (530 μl , 0,57 M, 300 μmol) en 0,52 ml de DMF se le añadió trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo (1,0 ml, 0,15 M, 150 μmol ; Intermediario-3) en 1 ml de DMF, solución acuosa de carbonato de sodio (200 μl , 2,3 M, 450 μmol) y 1,1'-bis(difenilfosino)ferrocendicloropaladio (II) (400 μl , 0,038 M en DMF, 15 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h.

A la mezcla de reacción en bruto se le añadió ácido clorhídrico acuoso (240 μl , 1,9 M, 470 μmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para dar 22 mg del producto como un material sólido.

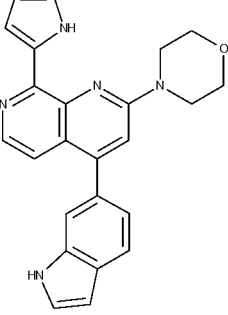
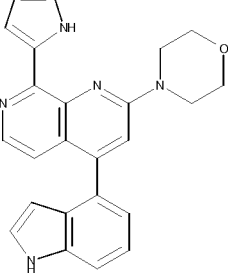
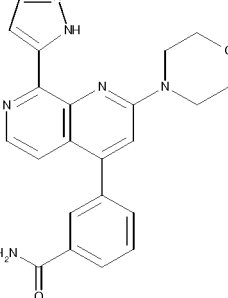
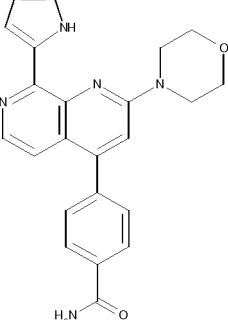
25 CL-EM Procedimiento 4: T_r = 0,75 min; EM (IENpos) m/z = 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los siguientes ejemplos (Tabla 4) se prepararon análogamente al Ejemplo 288:

Tabla 4

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
289		{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}(piperidin-1-il) metanona	0,88	469
290		N,N-dimetil-2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida	0,74	429
291		N-ciclopropil-4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida	0,76	441
292		4-(4-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,65	373

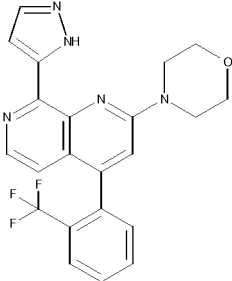
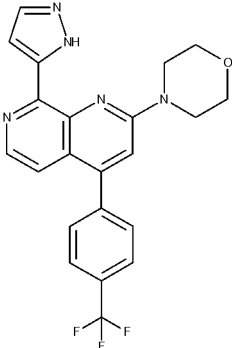
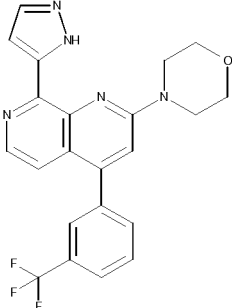
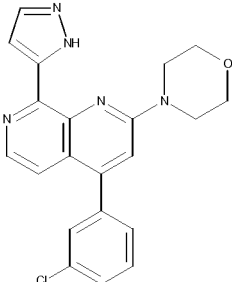
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
293		4-(1H-indol-6-yl)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,86	397
294		4-(1H-indol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,82	397
295		3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida	0,68	401
296		4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida	0,66	401

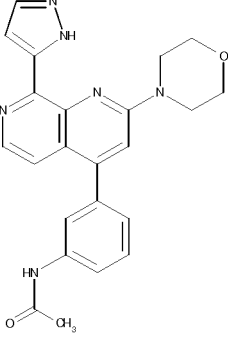
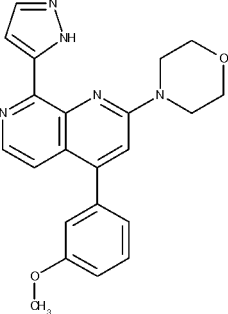
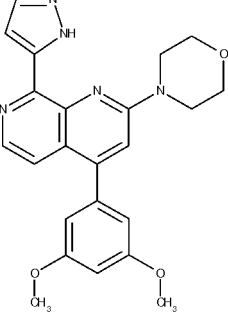
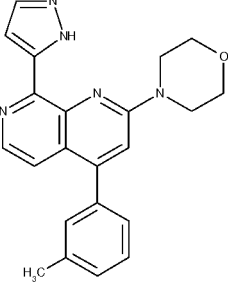
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
297		N-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida	0,71	415
298		4-(3-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,92	376
299		4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,06	398
300		4-(2-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,86	388

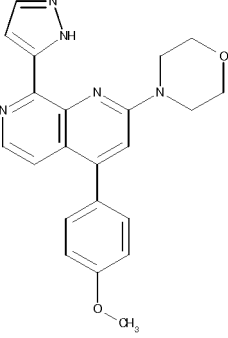
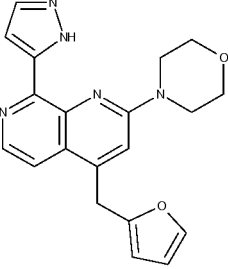
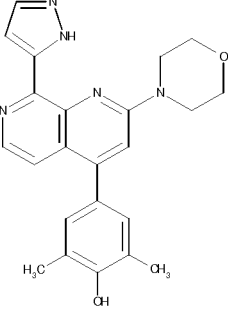
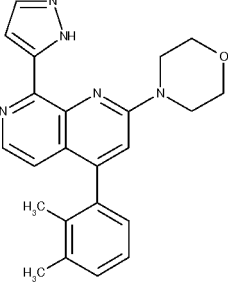
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
301		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,7-naftiridina	1,00	426
302		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,7-naftiridina	1,08	426
303		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,7-naftiridina	1,06	426
304		4-(3-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,01	392

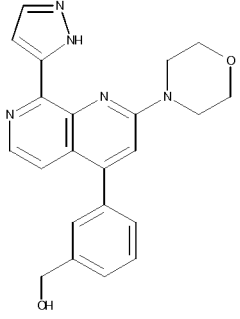
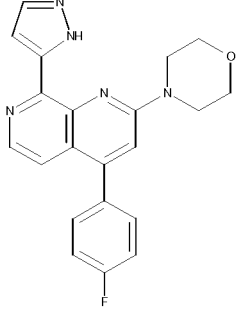
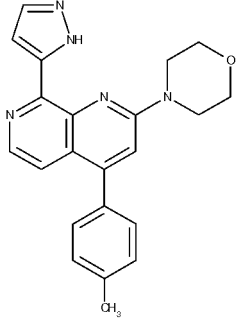
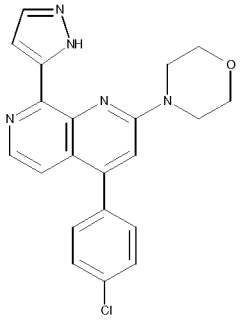
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
305		N-{3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}acetamida	0,73	415
306		4-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,90	388
307		4-(3,5-dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,93	418
308		4-(3-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,96	372

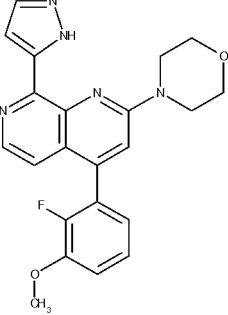
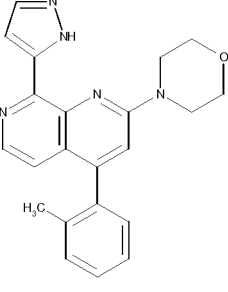
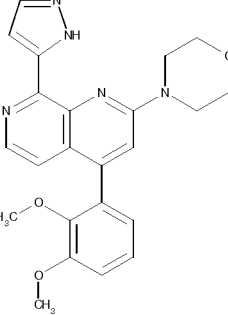
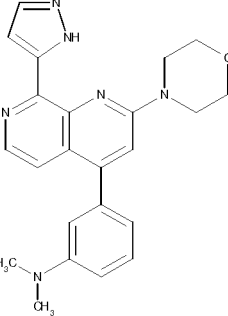
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
309		4-(4-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,88	388
310		4-(furan-2-ilmetil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,78	362
311		2,6-dimetil-4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenol	0,83	402
312		4-(2,3-dimetilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,00	386

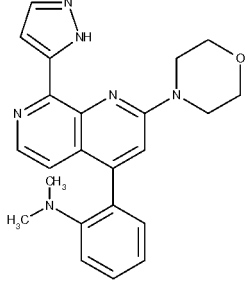
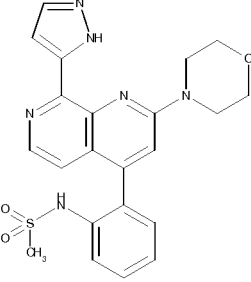
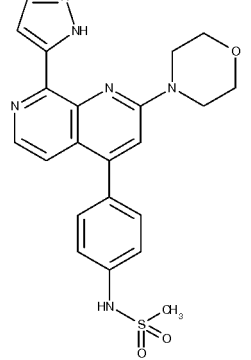
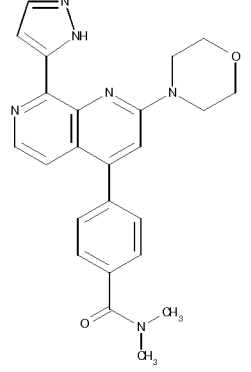
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
313		{3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}metanol	0,73	388
314		4-(4-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,90	376
315		4-(4-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,96	372
316		4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,01	392

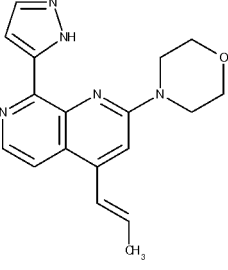
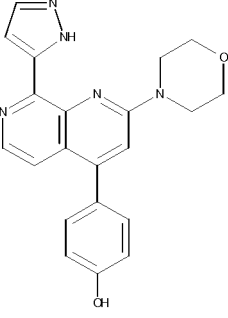
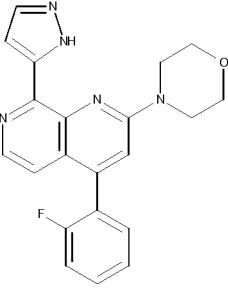
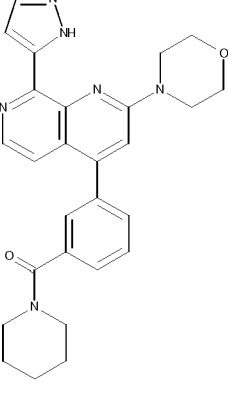
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
317		4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,90	406
318		4-(2-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,94	372
319		4-(2,3-dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,87	418
320		N,N-dimetil-3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina	0,93	401

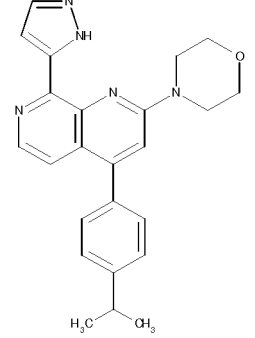
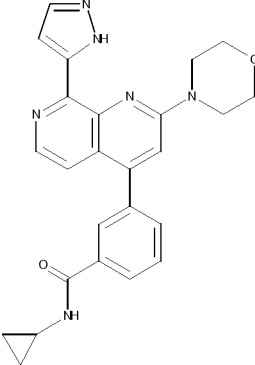
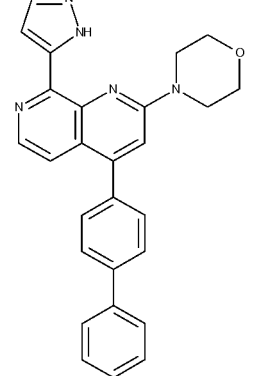
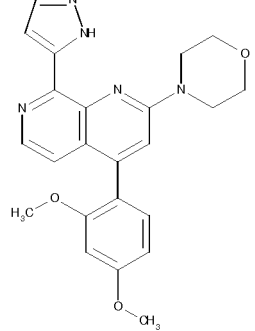
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
321		N,N-dimetil-2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina	0,92	401
322		N-(2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil)metanosulfonamida	0,75	451
323		N-(4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil)metanosulfonamida	0,74	451
324		N,N-dimetil-4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida	0,74	429

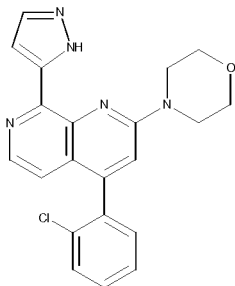
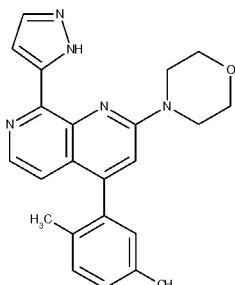
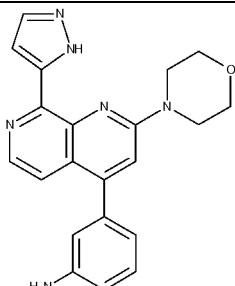
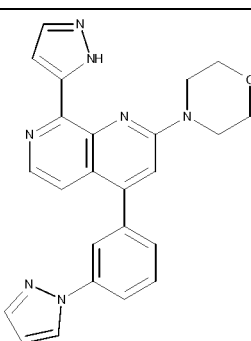
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
325		2-(morfolin-4-il)-4-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,76	322
326		4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenol	0,72	374
327		4-(2-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,90	376
328		{3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}(piperidin-1-il)metanona	0,88	469

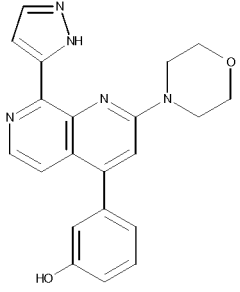
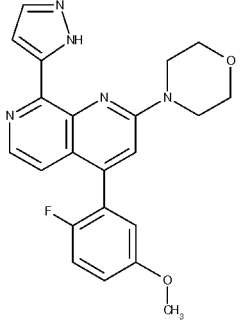
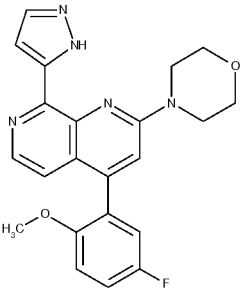
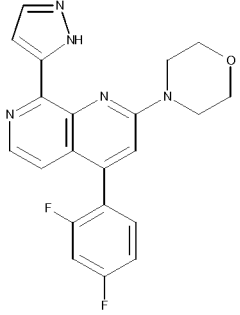
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
329		2-(morfolin-4-il)-4-[4-(propan-2-il)fenil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,12	400
330		N-ciclopropil-3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida	0,77	441
331		4-(bifenil-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,14	434
332		4-(2,4-dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,87	418

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
333		4-(2-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,96	392
334		4-(2,5-dimetilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,02	386
335		3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina	0,72	373
336		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1,7-naftiridina	0,89	424

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
337		3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenol	0,75	374
338		4-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,93	406
339		4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,90	406
340		4-(2,4-difluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,94	394

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
341		4-(2,3-difluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,95	394
342		4-(2,6-dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,85	418
343		2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina	0,79	373
344		4-(3,5-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,19	426
345		4-(bifenil-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,05	434

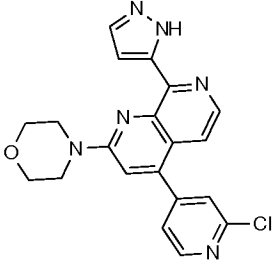
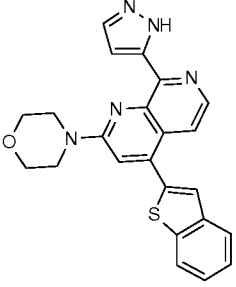
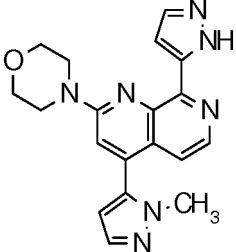
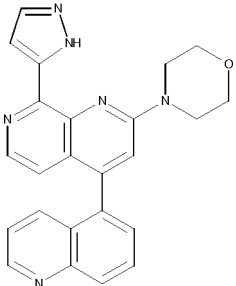
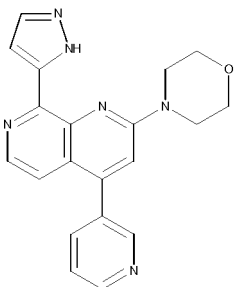
Los ejemplos en la siguiente tabla (Tabla 5) se prepararon de manera análoga a este procedimiento:

Se añadieron 2-5 equiv de derivado de ácido borónico a 0,15 mmol de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-

- 5 [1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphiridin-4-yl (0,25 M en NMP, 600 μ l), 30 μ mol de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropalladio (II) (0,04 M en NMP, 750 μ l) y 0,45 mmol de carbonato de potasio (1 M en agua, 450 μ l) y la mezcla se calentó en un horno de microondas a 110 °C durante 5 horas. Después de enfriar, se añadieron 0,9 mmol de HCl (2 M en agua, 450 μ l) y la mezcla se calentó en un horno de microondas durante 10 horas a 50 °C. Después de enfriar, la mezcla se filtró, se lavó con NMP y se sometió a HPLC preparativa para dar el producto deseado.

CL-EM Procedimiento 4

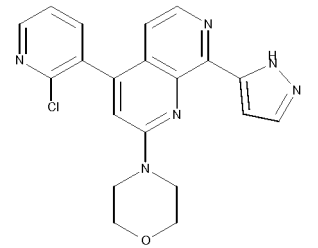
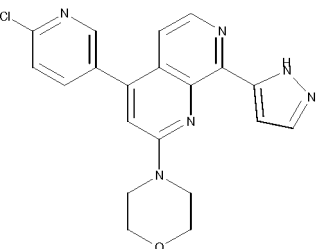
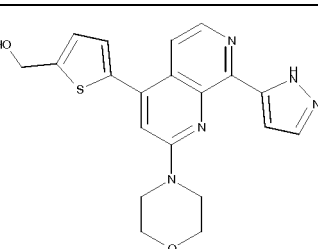
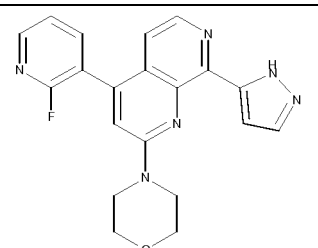
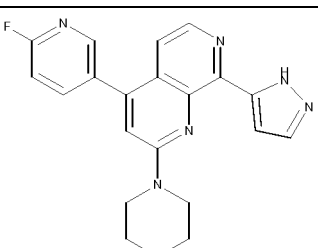
Tabla 5

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
346		4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,84	393,8
347		4-(1-benzotiofen-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,1	414,5
348		4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,71	362,4
349		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(quinolin-5-il)-1,7-naftiridina	0,74	409,5
350		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(piridin-3-il)-1,7-naftiridina	0,66	359,4

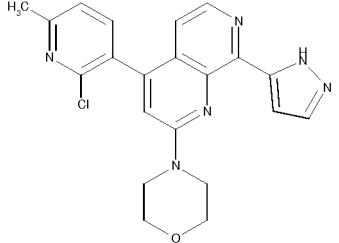
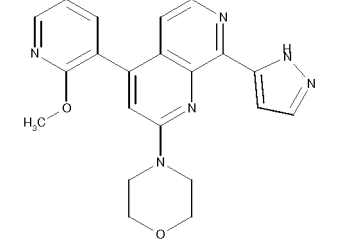
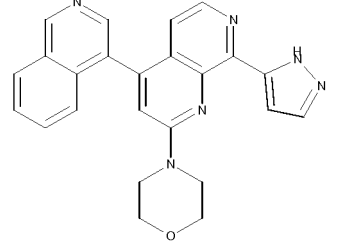
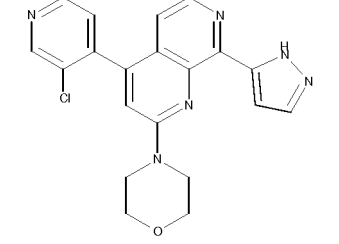
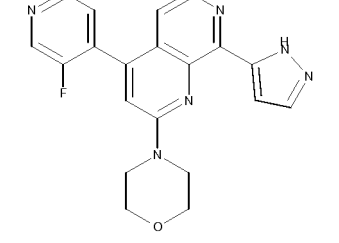
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
351		4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,83	389,4
352		4-(5-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,7	373,4
353		4-(5-metoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,73	389,4
354		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(quinolin-3-il)-1,7-naftiridina	0,84	409,5
355		2-(morfolin-4-il)-4-[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,12	537,6

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
356		4-(2-cloropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,77	393,8
357		4-(6-cloropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,82	393,8
358		{5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]tiofen-2-il}metanol	0,73	394,5
359		4-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,75	377,4
360		4-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,77	377,4

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
361		4-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,83	407,9
362		4-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,79	389,4
363		4-(isoquinolin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,77	409,5
364		4-(3-cloropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,79	393,8
365		4-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,74	377,4

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
366		4-(2,6-difluoropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,85	395,4
367		4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,67	362,4
368		5-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1H-indolo-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	1,19	527,6
369		2-(morfolin-4-il)-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,76	444,5
370		4-(4-metiltiofen-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,9	378,5

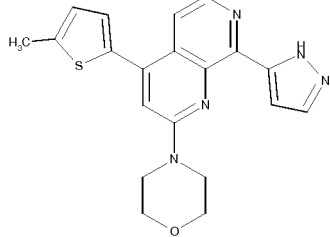
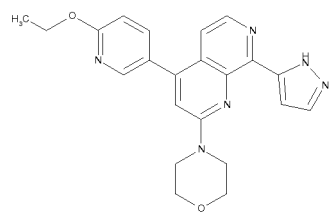
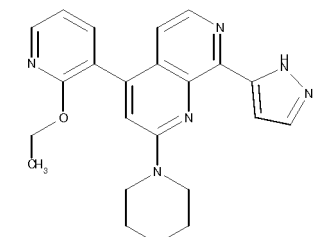
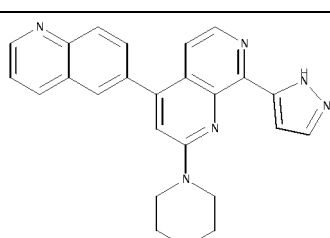
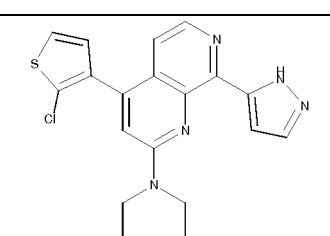
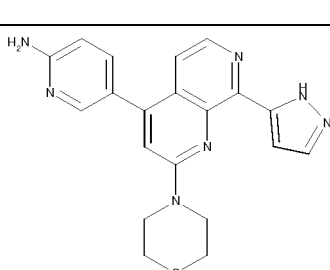
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
371		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tiofen-2-il)-1,7-naftiridina	0,87	364,4
372		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tiofen-3-il)-1,7-naftiridina	0,83	364,4
373		4-(3-metiltiofen-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,93	378,5
374		4-(2-cloro-5-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,84	407,9
375		4-(4-metoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,56	389,4

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
376		4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,96	423,9
377		5-metil-2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1H-indolo-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	1,29	511,6
378		4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,91	411,8
379		4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,77	377,4
380		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(quinolin-8-il)-1,7-naftiridina	0,81	409,5

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
381		4-(5-metiltofeno-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,95	378,5
382		4-(6-etoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,9	403,4
383		4-(2-etoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,85	403,4
384		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(quinolin-6-il)-1,7-naftiridina	0,74	409,5
385		4-(2-clorotiofen-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,95	398,9
386		5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2-amina	0,53	374,4

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
387		2-(morfolin-4-il)-4-(1H-pirazol-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,66	348,4
388		4-(6-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,66	373,4
389		4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,82	361,4
390		5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2-ol	0,6	375,4
391		4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,83	393,8

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
392		4-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,93	423,9
393		4-(3-clorotiofen-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,96	398,9
394		4-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,76	377,4
395		4-[2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,84	406,5
396		N-ciclopropil-5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]pirimidin-2-amina	0,74	415,5
397		4-(isoquinolin-5-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,68	409,5

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
398		N-metil-5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridina-2-carboxamida	0,71	416,4
399		N- <i>tert</i> -butil-5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridina-3-carboxamida	0,82	458,5
400		4-[5-(metilsulfanil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,82	405,5
401		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1,7-naftiridina	0,72	398,4
402		3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2-amina	0,55	374,4

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
403		4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo	0,88	422,5
404		4-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,02	457,4
405		2-(morfolin-4-il)-4-[2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,93	417,5
406		4-(5-cloro-6-etoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,06	437,9
407		4-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,85	404,5

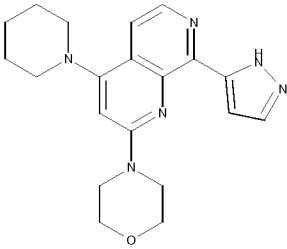
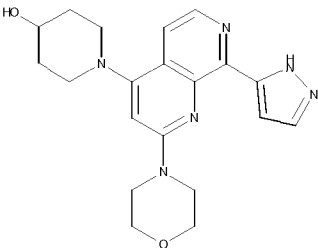
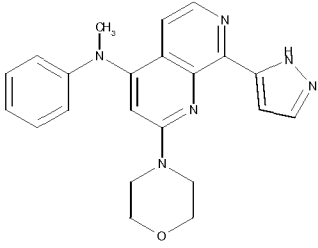
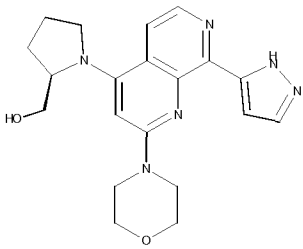
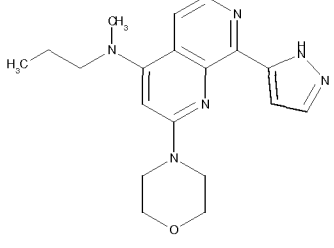
Los ejemplos en la siguiente tabla (Tabla 6) se prepararon de manera análoga a este procedimiento:

Se añadieron 2-5 equiv de derivado de amina a 0,15 mmol de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-

(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo (0,25 M en NMP, 600 μ l) y la mezcla se calentó a 70 °C durante la noche. Después de enfriar, se añadió 1,5 mmol de HCl (2 M en agua, 750 μ l) y la mezcla se calentó durante la noche a 50 °C. Después de enfriar, la mezcla se sometió a HPLC preparativa para dar el producto deseado.

5 CL-EM Procedimiento 4

Tabla 6

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
408		2-(morfolin-4-il)-4-(piperidin-1-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,83	365,4
409		1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperidin-4-ol	0,66	381,4
410		N-metil-2-(morfolin-4-il)-N-fenil-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina	0,85	387,4
411		{1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]pirrolidin-2-il}metanol	0,68	381,4
412		N-metil-2-(morfolin-4-il)-N-propil-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina	0,8	353,4

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
413		4-(azepan-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,86	379,5
414		4-(3-metilpiperidin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,89	379,5
415		4-(4-metilpiperidin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,89	379,5
416		1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperidin-3-carboxamida	0,66	408,5
417		4-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,74	349,4

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
418		4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,93	413,5
419		4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,91	413,5
420		4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,87	399,5
421		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-il]-1,7-naftiridina	1	433,6
422		1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-prolinato de <i>terc</i> -butilo	0,88	451,5

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
423		N-metil-N-(2-metilpropil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina	0,85	367,5
424		N-(3-fluorofenil)-N-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina	0,87	405,4
425		4-(1,1-dioxido-1-tia-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,68	427,5
426		4-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,88	383,4
427		N-(2-fluorofenil)-N-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina	0,96	405,4

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
428		1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-prolinamida	0,66	394,4
429		{1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1 H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperidin-4-il} metanol	0,75	395,5
430		4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,85	395,5
431		N-(4-fluorofenil)-N-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina	0,97	405,4
432		N-metil-1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-prolinamida	0,69	408,5

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	CL-EM m/z [M+H] ⁺
433		4-[4-(etilsulfonyl)piperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,8	458,6
434		4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,74	444,5
435		N-ciclopropil-N-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina	0,85	351,4
436		N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina	1,02	381,5
437		{1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperidin-3-il}metanol	0,79	395,5

Los compuestos del título que se describen en la sección de ejemplos fueron evaluados una o más veces en ensayos biológicos seleccionados. Cuando se evaluaban más de una vez, los datos se informan ya sea como valores promedio o como valores de mediana, en donde

- 5 • al valor promedio, también conocido como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores

obtenidos dividida por la cantidad de veces evaluada, y

- el valor de la mediana representa el número del medio del grupo de valores cuando se clasifican en orden ascendente o descendente. Si el número de valores del conjunto de datos es impar, la mediana es el valor del medio. Si el número de valores del conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

5

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaban más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan los valores promedio o los valores de la mediana calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos de la evaluación de uno o más lotes de síntesis.

Expresión de ATR/ATRIP en células HEK 293-6E:

10 Se optimizaron los ADNc que codifican las secuencias de proteínas de la secuencia de longitud completa de la ATR human (Q13535) con una marca Flag fusionada por el extremo N-terminal así como la secuencia de ATRIP de longitud completa humana (Q8WXE1) por su expresión en células eucariotas y fueron sintetizados con la tecnología GeneArt Technology en Life Technologies. Además los ADNc también codificaban un sitio att en los extremos 5' y 3' para la subclonación en los siguientes vectores de destino usando la tecnología Gateway Technology: pD-MamA (un derivado de elaboración propia por los autores del vector pEAK de EdgeBioSystems pero con un promotor CMV humano) que proporciona una fusión N-terminal de una marca GST en el gen integrado de interés; pD-MamB (un derivado de elaboración propia por los autores del pTT5 de NRCC, Y. Durocher) que proporciona una fusión N-terminal de una marca STREP II en el gen integrado. Los ADNc de ATR y ATR-DN se clonaron en el pD-MamA y del ATRIP-FL en el pD-MamB. La secuencia de ADNc de la secuencia de codones optimizados de ATR que incluyen una marca GST se describe en la SEQ ID n.º: 1 del listado de secuencias adjunto, y su correspondiente secuencia proteica en la SEQ ID n.º: 3.

15

20

La secuencia de ADNc de la secuencia de codones optimizados de ATRIP que incluye una marca STREP II se describe en la SEQ ID n.º: 2, y su correspondiente secuencia proteica en la SEQ ID n.º: 4.

Coexpresión de ATR y ATRIP por transfección transitoria en células HEK293-6E:

25 Para la transfección transitoria de células HEK293-6E en suspensión se usó un reactor Biostat Cultibag Bioreactor con un volumen de cultivo de 5 l (volumen de partida) en una bolsa de cultivo de 20 l. Las células se cultivaron en medio F17 (Gibco, Invitrogen, n.º Cat.: 05-0092DK) con los siguientes suplementos Pluronic F68 (10 ml/l de 10 % de solución, Gibco n.º 24040), Gluta-Max (20 ml de una solución 100x/l, L-Alanil-Glutamina (200 mM, Invitrogen n.º 25030), G418 (concentración final, 25 µg/ml, PAA n.º P02-012). Las condiciones de cultivo fueron 37 °C, velocidad de balanceo de 18 rpm, pH 7,0, pO₂ del 55 %. El día de la transfección, el cultivo celular había alcanzado una densidad de células de 1,6 x 10⁶ células/ml y una viabilidad del 99 %. Para la preparación de la solución de transfección, a 500 ml de medio F17 (sin los suplementos) se añadieron subsiguientemente 4 mg del plásmido que codifica ATR, 1 mg del plásmido que codifica ATRIP y 10 mg de PEI (polietilenimina, lineal, Polysciences n.º 23966, como una solución madre 1 mg/ml), se mezclaron cuidadosamente y se incubaron a temperatura ambiente durante 15 min. Esta solución de transfección se añadió después a los 5 l de cultivo celular en la bolsa de cultivo. Este cultivo celular se incubó durante 5 h y después se añadieron 5 l del medio F17 con los suplementos mencionados y se aumentó la velocidad de balanceo a 19 rpm. A las 48 h después de la transfección, se cosecharon las células por centrifugación (30 min., 1000 g, 15 °C) y los pellets celulares de guardaron -80 °C.

30

35

Purificación:

40 La purificación del complejo de ATR (marca Flag)/ATRIP (marca Estrep) se llevó a cabo mediante cromatografía de afinidad usando una resina anti-FLAG (Sigma, n.º A220).

45

50

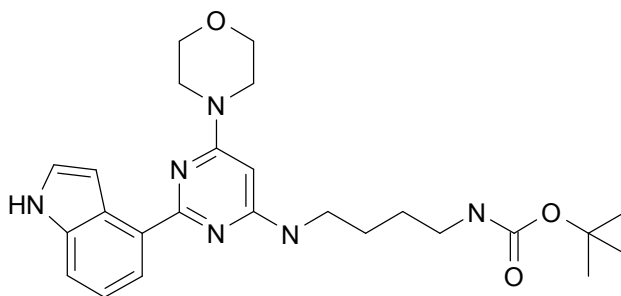
Las células se cosecharon por centrifugación (4000 xg) y se lisaron en solución amortiguadora A (50 mM de Tris-HCl pH 7,5; 150 mM de NaCl, 5 % de glicerol, 1 mM de Na₃VO₄, 1 mM de NaF, 10 mM de β-glicerofosfato, 1 % de Tween 20; 0,1 % de NP40; completada con EDTA) durante 1 h at 4 °C. El sobrenadante (20.000 xg) se unió después a Flag-Agarosa y se eluyó después de varias etapas de lavado usando la solución amortiguadora B (50 mM de Tris-HCl, pH 7,4; 150 mM de NaCl; 10 % de glicerina, 200 µg/ml de péptidos Flag de Sigma, n.º F3290). Las fracciones de la elución se separaron en alícuotas y se congelaron instantáneamente usando nitrógeno líquido. La concentración final de ATR en la preparación final era de 250 µg/ml, calculada por densitometría usando BSA como estándar en un gen teñido con Coomassie. El rendimiento de la ATRIP purificada paralelamente se encontraba muy por debajo de una relación 1:1 en comparación con ATR pero era esencial para la actividad ATR.

Trazador A:

3',6'-bis(dimetilamino)-N-(4-[[2-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]amino]butil)-3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,9'-xanten]-5-carboxamida

Etapa a:

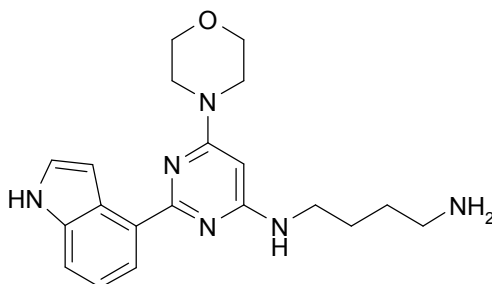
55 **(4-[[2-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]amino]butil)carbamato de *terc*-butilo**



5 El material de partida 4-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]-1H-indol se sintetizó de acuerdo con la bibliografía (WO2008/125833). Una solución de 4-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]-1H-indol (980 mg, 3,11 mmol), diisopropiletilamina (805 mg, 1,09 ml, 6,23 mmol) y N-BOC-1,4-diaminobutano (879 mg, 4,67 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (24,5 ml) se agitó durante la noche a 150 °C. La mezcla se dejó enfriar a ta. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y salmuera (50 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (3x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como una mezcla en bruto (pureza 40 %, 2,37 g) y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etap a b:

10 **N-[2-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]butan-1,4-diamina**

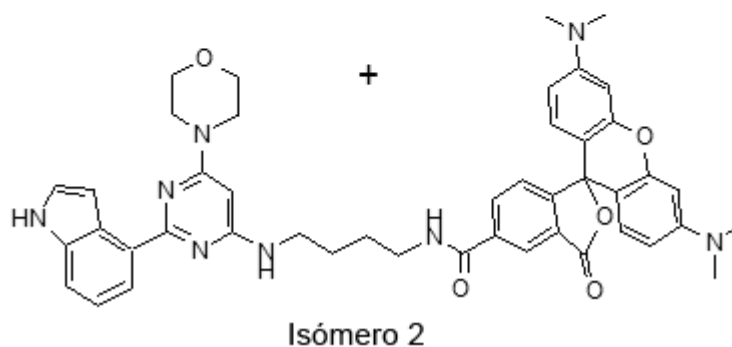
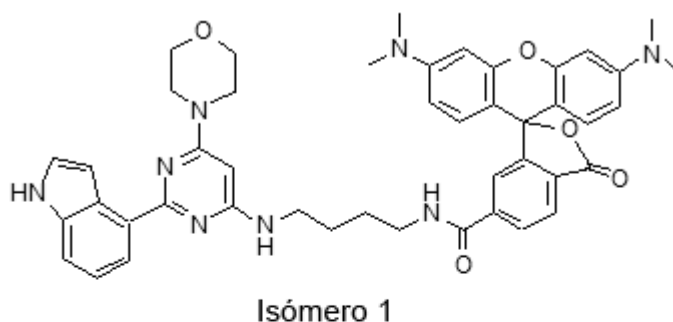


15 Se disolvió (4-[[2-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]amino]butil)carbamato de *terc*-butilo (2,37 g, 2,03 mmol) en HCl / dioxano (4 M, 20 ml) y se agitó a ta durante 10 minutos. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y las fases se separaron. Mediante la adición de NaOH acuoso (2 N, 50 ml) el pH de la fase acuosa se basificó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con un 77 % de rendimiento (770 mg) y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etap a c:

20 **3',6'-bis(dimetilamino)-N-(4-[[2-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]amino]butil)-3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,9'-xanten]-6-carboxamida y**

3',6'-bis(dimetilamino)-N-(4-[[2-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]amino]butil)-3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,9'-xanten]-5-carboxamida



5 Se disolvió N-[2-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]butan-1,4-diamina (70 mg, 0,14 mmol) en DMF (3 ml). Se añadió DIPEA (74 μ l, 0,43 mmol, 3 equiv.) y una mezcla de N-succinimidiléster de 5-carboxitetrametilrodamina y N-succinimidiléster de 6-carboxitetrametilrodamina disponibles comercialmente (75 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) en forma secuencial. La mezcla se agitó durante 15 minutos a ta y se concentró a presión reducida. Los dos compuestos del título se separaron mediante HPLC preparativa ($H_2O(NH_4OH)/CH_3CN$: 85:15 hasta 45:55).

El **Isómero 1** se obtuvo con un 22 % de rendimiento (25 mg). RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm]: 1,56 (4H), 2,92 (12H), 3,49 (4H), 3,69 (4H), 5,53 (1H), 6,48 (6H), 6,74 (1H), 7,06 (1H), 7,33 (2H), 7,43 (1H), 7,63 (1H), 8,03 (2H), 8,15 (1H), 8,71 (1H), 11,11 (1H).

10 El **Isómero 2** se obtuvo con un 34 % de rendimiento (31 mg). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm]: 1,67 (4H), 2,93 (12H), 3,38 (4H), 3,52 (4H), 3,71 (4H), 5,58 (1H), 6,47 (6H), 6,80 (1H), 7,09 (1H), 7,28 (1H), 7,36 (2H), 7,44 (1H), 8,02 (1H), 8,22 (1H), 8,44 (1H), 8,83 (1H).

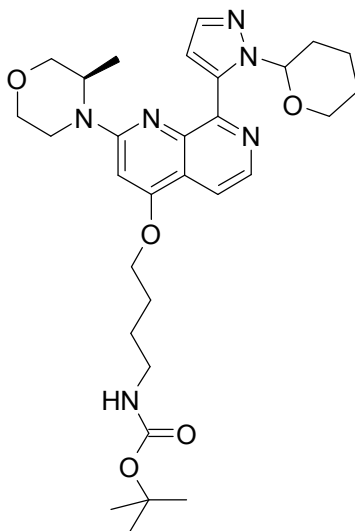
El Isómero 2 se usó como ligando para el ensayo de unión a ATR que se describe más adelante.

Trazador B:

15 **3',6'-bis(dimetilamino)-N-[4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]oxi)butil]-3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,9'-xanten]-5-carboxamida**

Etapas:

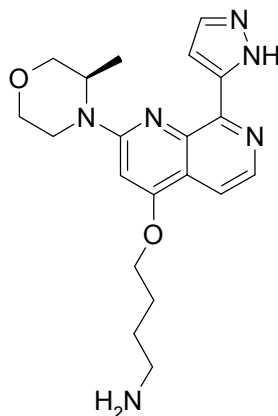
[4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il]oxi)butil]carbamato de *tert*-butilo



Se solubilizó 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (0,41 g, 1,0 mmol, 1 equiv.) en DMF (12 ml). Se añadió bromuro de 4-(boc-amino)butilo (0,53 g, 2,1 mmol, 2 equiv.) y K_2CO_3 (0,72 g, 5,2 mmol, 5 equiv.) a la mezcla. La reacción se agitó a ta durante 16 horas. La suspensión se diluyó con EtOAc y se filtró. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente: Hex/EtOAc 9/1 hasta EtOAc al 100 %). El producto deseado se obtuvo con un 87 % de rendimiento (0,52 g). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]: 1,14 - 1,24 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,41 - 1,69 (m, 5H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 2,30 - 2,42 (m, 1H), 3,03 (q, 2H), 3,10 - 3,29 (m, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 3,73 (d, 3H), 3,91 - 3,99 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,45 - 4,58 (m, 1H), 6,01 - 6,13 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,84 - 6,95 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,35 (d, 1H). CL-EM (Procedimiento A): m/z: $[M+H]^+$ = 567, T_r = 1,31 min.

Etapa b:

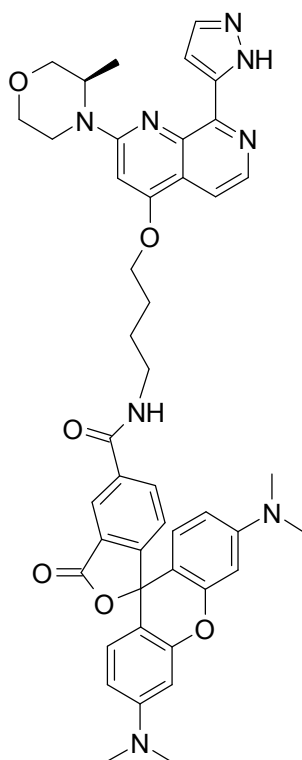
4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butan-1-amina



Se solubilizó 4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butan-1-amina (0,10 g, 0,18 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (1,1 ml) y se añadió TFA (0,27 ml, 3,5 mmol, 20 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 30 minutos. La mezcla después se detuvo con solución saturada de $NaHCO_3$ y la suspensión se filtró. El sólido se secó a presión reducida y el compuesto deseado se obtuvo sin purificación adicional con rendimiento cuantitativo. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]: 1,27 (d, 3H), 1,73 - 1,84 (m, 2H), 1,88 - 1,97 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 3,49 - 3,61 (m, 1H), 3,65 - 3,74 (m, 1H), 3,80 - 3,87 (m, 1H), 4,02 - 4,09 (m, 1H), 4,11 - 4,19 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,56 - 4,65 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,50 - 7,65 (m, 4H), 7,71 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,31 - 13,41 (m, 1H).

Etapa c:

3',6'-bis(dimetilamino)-N-[4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butil]-3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,9'-xanten]-5-carboxamida



Se solubilizó 4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butan-1-amina (18 mg, 0,047 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml). Se añadió DIPEA (25 μ l, 0,14 mmol, 3 equiv.) y una mezcla de N-succinimidiléster de 5-carboxitetrametilrodamina y N-succinimidiléster de 6-carboxitetrametilrodamina disponibles comercialmente (25 mg, 0,047 mmol, 1 equiv.) en forma secuencial. La reacción se agitó durante 15 minutos a ta y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (H₂O(NH₄OH)/CH₃CN 85:15 hasta 45:55) y el compuesto deseado se obtuvo con un 49 % de rendimiento (18 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 1,26 (d, 3H), 1,79 - 1,88 (m, 2H), 1,92 - 2,02 (m, 2H), 2,94 (s, 12H), 3,46 (q, 2H), 3,52 - 3,60 (m, 1H), 3,67 - 3,73 (m, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,01 - 4,07 (m, 1H), 4,12 - 4,19 (m, 1H), 4,34 (t, 2H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 6,44 - 6,53 (m, 6H), 6,83 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,37 (s a, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,88 (t, 1H), 13,36 (s a, 1H).

1. Ensayo de unión a ATR

Para determinar la actividad de unión de los compuestos de prueba, se expresó la proteína ATR humana de longitud completa y se purificó junto con ATRIP como se describió previamente. Además, se usó un compuesto marcado con fluorescencia (ya sea, el trazador A o B como se describió previamente) como molécula trazadora. La detección del evento de unión del trazador se efectuó por transferencia de energía de fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET). Los autores usaron un anticuerpo anti-GST-Terbio (CisBio) que se une a la marca GST por el extremo N-terminal de la ATR-quinasa. La excitación de terbio con luz a 337 nm da como resultado la emisión de luz fluorescente a 545 nm. Si se formó un complejo tetramérico (antiGST-Tb + GST-ATR + Strp2-ATRIP + trazador), parte de la energía será transferida del terbio al fluoróforo que por sí misma emite luz a 570 nm. El desplazamiento del trazador fluorescente por un compuesto de prueba conduce a una reducción de la señal TR-FRET.

En el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución de una concentración 100X del compuesto de prueba en DMSO en una placa para microtitulación de 384 pocillos negra, de poco volumen (MTP, Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Para preparar la solución de trabajo de ATR, se diluyó una solución madre de ATR/ATRIP en solución amortiguadora de ensayo [50 mM de HEPES (pH 7,0), 10 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 0,01 % (p/v) Igepal, 0,01 % (p/v) de BSA] hasta una concentración de proteínas 4,2 nM (la concentración puede variar entre lotes de preparaciones de proteínas). El anticuerpo antiGST-Tb se diluyó hasta 4,2 nM. La solución de trabajo de ATR se incubó durante 30 min a 22 °C antes de dispensarla para preformar el complejo de antiGST-Tb + GST-ATR + ATRIP. Después, se añadieron 3 μ l de la solución de trabajo de ATR al compuesto de prueba y la mezcla se incubó durante 10 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de prueba al ATR/ATRIP. A continuación, se añadieron 2 μ l de una solución 100 nM ya sea de trazador A o B en solución amortiguadora de ensayo, a la solución de trabajo de ATR. La mezcla resultante se incubó durante 30 min a 22 °C. La medición de la señal TR-FRET se realizó utilizando un instrumento lector de MTP estándar compatible con HTRF (por ejemplo, BMG Pherastar) y registrando las emisiones de fluorescencia a 545 nm y 570 nm después de una excitación a 337-350 nm. Se calculó la relación entre la emisión a 570 nm dividido por la emisión a 545 nm para obtener la relación entre pocillos. Los datos experimentales (relaciones entre pocillos) se normalizaron de la siguiente manera: el control positivo contenía

5 solución de trabajo de ATR más una solución de trazadores ya sea A o B (= 0 % de inhibición), el control negativo contenía todos los componentes excepto GST-ATR/ATRIP (= 100 % de inhibición). Habitualmente los compuestos fueron evaluados en la misma MTP con 11 concentraciones diferentes en el intervalo de entre 20 μM y 0,1 nM (20 μM , 5,9 μM , 1,7 μM , 0,51 μM , 0,15 μM , 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM). Las series de diluciones se prepararon por separado antes del ensayo al nivel de las soluciones concentradas 100X en DMSO mediante diluciones en serie 1:3,4 con valores duplicadas para cada concentración. Los valores Cl_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando software estándar (GraphPad Prism o equivalente).

Tabla 7: Unión a ATR

Ejemplo n.º	Unión a ATR (trazador A) Cl_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) Cl_{50} [M]
1	3,68 E-8	2,39 E-8
2	9,52 E-8	3,83 E-8
3	5,69 E-8	3,87 E-8
4	6,17 E-8	4,35 E-8
5	6,43 E-8	3,41 E-8
6	6,86 E-8	
7	5,87 E-8	2,65 E-8
8	1,18 E-7	6,92 E-8
9	1,20 E-7	1,27 E-7
10	1,26 E-7	4,39 E-8
11	1,35 E-7	8,68 E-8
12	1,35 E-7	4,72 E-8
13	1,41 E-7	1,04 E-7
14	1,62 E-7	7,99 E-8
15	1,63 E-7	1,74 E-7
16	1,73 E-7	
17	1,85 E-7	1,17 E-7
18	2,28 E-7	7,51 E-8
19	2,93 E-7	1,81 E-7
20	8,16 E-7	3,20 E-7
21	1,90 E-7	
22	4,65 E-7	
23	4,43 E-7	
24	3,82 E-8	2,07 E-8
25	1,10 E-7	7,51 E-8
26	1,56 E-8	6,36 E-9
27	1,72 E-8	1,09 E-8
28	1,76 E-8	8,40 E-9

ES 2 679 625 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Unión a ATR (trazador A) CI50 [M]	Unión a ATR (trazador B) CI50 [M]
29	2,15 E-8	9,23 E-9
30	2,28 E-8	9,48 E-9
31	8,66 E-8	4,51 E-8
32	8,47 E-8	3,67 E-8
33	1,98 E-8	1,03 E-8
34	3,57 E-7	5,36 E-7
35	1,22 E-7	7,55 E-8
36	1,50 E-6	
37	1,70 E-7	1,27 E-7
38	5,02 E-7	4,05 E-7
39	6,01 E-8	3,53 E-8
40	1,25 E-7	9,90 E-8
41	3,39 E-7	2,30 E-7
42	4,84 E-7	5,33 E-7
43	4,93 E-7	2,58 E-7
44	5,43 E-7	3,27 E-7
45	2,93 E-7	
46	2,62 E-7	
47	1,39 E-6	
48	1,61 E-7	
49	2,00 E-7	
50	4,10 E-7	5,14 E-7
51	3,80 E-8	2,33 E-8
52	1,01 E-7	7,89 E-8
53	1,92 E-7	6,35 E-8
54	2,88 E-7	1,29 E-7
55	1,62 E-7	
56	7,51 E-7	3,24 E-7
57	2,30 E-7	
58	4,13 E-7	6,15 E-7
59	7,30 E-7	1,25 E-6

ES 2 679 625 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Unión a ATR (trazador A) CI50 [M]	Unión a ATR (trazador B) CI50 [M]
60	2,41 E-8	1,57 E-8
61	7,09 E-7	5,03 E-7
62	9,97 E-7	7,07 E-7
63	8,07 E-8	3,07 E-8
64	2,74 E-8	
65	3,35 E-7	2,76 E-7
66	8,72 E-8	
67	1,00 E-6	1,27 E-6
68	5,89 E-7	4,72 E-7
69	5,34 E-9	
70	5,17 E-9	
71	5,65 E-9	
72	6,33 E-9	
73	6,71 E-9	
74	7,10 E-9	
75	6,97 E-9	
76	8,91 E-9	
77	8,92 E-9	
78	1,10 E-8	
79	1,20 E-8	
80	1,21 E-8	
81	1,43 E-8	
82	4,90 E-9	
83	5,38 E-9	
84	6,60 E-9	
85	1,19 E-8	
86	1,09 E-8	
87	8,71 E-9	
88	1,53 E-8	
89	8,11 E-9	
90	1,06 E-8	
91	1,00 E-8	
92	1,37 E-8	

ES 2 679 625 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Unión a ATR (trazador A) CI50 [M]	Unión a ATR (trazador B) CI50 [M]
93	1,09 E-8	
94	1,37 E-8	
95	1,13 E-8	
96	1,27 E-8	
97	1,39 E-8	
98	1,31 E-8	
99	6,38 E-9	
100	1,65 E-8	
101	1,13 E-8	
102	1,23 E-8	
103	1,01 E-8	
104	1,41 E-8	
105	8,67 E-9	
106	1,31 E-8	
107	1,37 E-8	
108	1,15 E-8	
109	9,14 E-9	
110	1,35 E-8	
111	7,24 E-9	
112	4,74 E-9	
113	5,71 E-9	
114	7,35 E-9	
115	7,44 E-9	
116	9,51 E-9	
117	8,16 E-9	
118	1,01 E-8	
119	1,17 E-8	
120	1,31 E-8	
121	1,74 E-8	
122	1,94 E-8	
123	2,13 E-8	
124	1,36 E-8	
125	1,72 E-8	

ES 2 679 625 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Unión a ATR (trazador A) CI50 [M]	Unión a ATR (trazador B) CI50 [M]
126	2,15 E-8	
127	2,55 E-8	
128	3,26 E-8	
129	3,53 E-8	
130	2,16 E-8	
131	2,31 E-8	
132	2,37 E-8	
133	2,70 E-8	
134	3,43 E-8	
135	3,29 E-8	
136	3,58 E-8	
137	2,60 E-8	
138	2,90 E-8	
139	4,17 E-8	
140	7,65 E-8	
141	3,86 E-7	
142	4,41 E-8	
143	2,77 E-8	
144	7,51 E-8	
145	1,82 E-8	
146	3,57 E-8	
147	4,54 E-8	
148	4,79 E-8	
149	4,84 E-8	
150	5,03 E-8	
151	5,12 E-8	2,32 E-8
152	5,18 E-8	
153	5,47 E-8	
154	5,50 E-8	
155	6,33 E-8	
156	8,01 E-8	
157	9,18 E-8	
158	1,35 E-8	

ES 2 679 625 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Unión a ATR (trazador A) CI50 [M]	Unión a ATR (trazador B) CI50 [M]
159	1,65 E-8	
160	3,72 E-8	
161	6,26 E-8	
162	1,00 E-7	
163	1,07 E-7	
164	1,61 E-7	
165	2,24 E-7	
166	3,65 E-7	
167	4,08 E-7	
168	5,30 E-7	
169	1,15 E-7	
170	1,68 E-7	
171	9,47 E-8	
172	8,28 E-8	
173	2,05 E-7	
174	2,13 E-7	
175	2,21 E-7	
176	2,23 E-7	
177	2,50 E-7	
178	3,77 E-7	
179	4,54 E-7	
180	4,87 E-7	
181	5,39 E-7	
182	6,32 E-7	
183	6,49 E-7	
184	7,63 E-7	
185	8,52 E-7	
186	6,74 E-8	
187	9,68 E-8	
188	2,51 E-7	
189	2,14 E-8	
190	9,50 E-9	
191	4,41 E-8	

ES 2 679 625 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Unión a ATR (trazador A) CI50 [M]	Unión a ATR (trazador B) CI50 [M]
192	1,15 E-7	
193	2,45 E-7	
194	3,76 E-8	
195	7,14 E-8	
196	7,26 E-8	
197	7,24 E-8	
198	2,93 E-7	
199	1,38 E-7	
200	8,69 E-8	
201	4,00 E-8	
202	7,83 E-8	
203	1,13 E-8	
204	6,76 E-9	
205	4,93 E-8	
206	4,04 E-7	
207	5,42 E-7	
208	1,16 E-6	
209	3,85 E-7	
210	2,31 E-7	
211	5,47 E-7	
212	>2,00 E-5	
213	5,35 E-8	
214	1,76 E-7	
215	3,17 E-7	
216	8,44 E-8	
217	8,02 E-7	
218	1,18 E-8	
219	1,32 E-7	
220	3,24 E-8	
221	1,96 E-7	
222	5,02 E-8	
223	1,24 E-7	
224	5,21 E-8	

(continuación)

Ejemplo n.º	Unión a ATR (trazador A) CI50 [M]	Unión a ATR (trazador B) CI50 [M]
225	4,47 E-7	
226	1,14 E-6	
227	7,55 E-8	
228	3,01 E-8	
229	2,84 E-8	
230	3,17 E-8	
232	3,91 E-8	
233	4,20 E-8	
234	2,92 E-8	
235	2,13 E-8	
236	2,82 E-8	
237	1,82 E-8	
238	3,45 E-8	
239	2,03 E-8	
240	3,00 E-8	
241	4,06 E-9	
242	9,59 E-8	
243	3,65 E-8	
244	1,59 E-7	
245	3,20 E-8	
246	6,80 E-8	
247	2,16 E-8	
248	2,41 E-8	
249	1,37 E-8	
250	6,62 E-9	
251	2,75 E-8	
252	6,45 E-9	
253	3,37 E-8	
254	4,48 E-8	
255	4,27 E-8	
256	5,62 E-8	
257	5,88 E-8	
258	7,66 E-9	

ES 2 679 625 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Unión a ATR (trazador A) CI50 [M]	Unión a ATR (trazador B) CI50 [M]
259	1,71 E-8	
260	2,81 E-8	
261	2,92 E-8	
262	4,22 E-8	
263	1,93 E-8	
264	2,55 E-8	
265	7,46 E-8	
266	8,31 E-9	
267	1,01 E-6	
268	1,93 E-8	
269	1,27 E-8	
270	3,37 E-8	
271	4,16 E-8	
272	2,13 E-8	
273	1,40 E-8	
274	6,27 E-8	
275	3,04 E-7	
276	2,37 E-7	
277	7,82 E-8	
278	2,69 E-8	
279	2,93 E-7	
280	4,68 E-8	
281	1,36 E-8	
282	1,27 E-8	
283	3,37 E-8	
284	4,16 E-8	
285	5,09 E-7	
286	1,45 E-8	
287	6,75 E-7	4,61 E-7
288	3,45 E-7	
289	2,99 E-6	
290	1,19 E-6	
291	8,37 E-8	

ES 2 679 625 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Unión a ATR (trazador A) CI50 [M]	Unión a ATR (trazador B) CI50 [M]
292	1,08 E-7	
293	3,28 E-7	
294	3,72 E-8	
295	1,13 E-7	
296	7,68 E-8	
297	1,19 E-7	
298	5,92 E-8	
299	5,52 E-8	
300	1,81 E-7	
301	2,16 E-8	
302	1,88 E-7	
303	8,61 E-8	
304	5,72 E-8	
305	1,33 E-7	
306	8,23 E-8	
307	1,89 E-7	
308	1,31 E-7	
309	1,46 E-7	
310	9,77 E-8	
311	3,76 E-7	
312	2,37 E-8	
313	2,90 E-8	
314	6,79 E-8	
316	5,32 E-8	
317	6,65 E-8	
318	3,06 E-8	
319	3,25 E-7	
320	4,68 E-8	
321	4,44 E-8	
322	8,09 E-8	
324	7,77 E-8	
325	3,44 E-8	
326	7,32 E-8	

ES 2 679 625 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Unión a ATR (trazador A) CI50 [M]	Unión a ATR (trazador B) CI50 [M]
327	1,77 E-8	
328	2,96 E-7	
329	1,69 E-7	
330	9,13 E-8	
331	3,76 E-7	
332	6,81 E-8	
333	2,53 E-8	
334	5,81 E-8	
335	6,62 E-8	
336	1,20 E-7	
337	2,84 E-8	
338	1,03 E-7	
339	8,96 E-8	
340	3,35 E-8	
341	2,64 E-8	
342	2,77 E-6	
343	1,98 E-8	
344	1,74 E-7	
345	5,56 E-8	
346	1,40 E-7	
347	2,41 E-7	
348	5,53 E-8	
349	1,19 E-7	
350	1,62 E-7	
351	1,54 E-7	
352	1,75 E-7	
353	2,42 E-7	
354	8,47 E-8	
355	4,84 E-7	
356	7,95 E-8	
357	5,35 E-8	
358	4,64 E-8	
359	8,55 E-8	

ES 2 679 625 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Unión a ATR (trazador A) CI50 [M]	Unión a ATR (trazador B) CI50 [M]
360	9,38 E-8	
361	5,22 E-8	
362	2,95 E-7	
363	1,91 E-7	
364	5,64 E-8	
365	1,03 E-7	
366	5,21 E-8	
367	2,15 E-7	
368	3,95 E-6	
369	1,15 E-7	
370	3,50 E-8	
371	1,22 E-7	
372	1,34 E-7	
373	3,81 E-8	
374	1,36 E-7	
375	8,94 E-7	
376	3,57 E-7	
377	2,99 E-6	
378	9,27 E-8	
379	6,98 E-8	
380	1,46 E-6	
381	1,21 E-7	
382	1,99 E-7	
383	2,39 E-7	
384	8,92 E-8	
385	8,51 E-8	
386	1,73 E-7	
387	2,18 E-7	
388	7,91 E-8	
389	2,66 E-8	
390	6,63 E-7	
391	1,76 E-7	
392	4,43 E-8	

(continuación)

Ejemplo n.º	Unión a ATR (trazador A) CI50 [M]	Unión a ATR (trazador B) CI50 [M]
393	4,15 E-8	
394	1,19 E-7	
395	1,49 E-7	
396	1,74 E-7	
397	9,55 E-8	
398	1,20 E-7	
399	6,18 E-7	
400	3,00 E-7	
401	8,75 E-8	
402	2,99 E-7	
403	1,94 E-7	
404	4,24 E-7	
405	4,19 E-7	
406	3,64 E-7	
407	3,09 E-7	
408	6,51 E-8	
409	1,39 E-7	
410	1,53 E-7	
412	1,62 E-7	
413	2,79 E-7	
414	9,08 E-8	
415	3,27 E-8	
416	2,51 E-7	
417	1,07 E-6	
418	9,41 E-8	
419	1,18 E-7	
420	6,02 E-7	
421	1,79 E-6	
422	2,24 E-6	
423	8,39 E-8	
424	2,41 E-7	
425	1,00 E-6	
426	1,59 E-7	

(continuación)

Ejemplo n.º	Unión a ATR (trazador A) CI ₅₀ [M]	Unión a ATR (trazador B) CI ₅₀ [M]
427	1,12 E-7	
428	6,98 E-8	
429	4,48 E-8	
430	6,13 E-8	
431	3,47 E-8	
432	2,04 E-6	
433	4,16 E-8	
434	3,18 E-8	
435	6,51 E-8	
436	2,40 E-8	
437	1,18 E-7	

2. Ensayo de actividad con ATR

La ATR quinasa fosforila un péptido biotinilado derivado de Rad17 (secuencia: biotina-PEG2-ASELPASQPQPF-amida, producido por Biosyntan GmbH, Berlín). En el ensayo se mide la cantidad de péptido fosforilado mediante fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET). Se emplea estreptavidina-XL665 (Cisbio, n.º de referencia 610SAXLB), un anticuerpo anti-Rad17-fosfo-serina 645 específico (disponible ya sea de Imgenex/Biomol, n.º de referencia IMG-6386A, o de Lifespan, n.º de referencia LS-C43028) y anti-IgG-europio de conejo (Perkin Elmer, n.º de referencia AD0083) para detectar el péptido-biotina fosforilado, pero no un péptido fosforilado. La excitación de europio con luz a 337 nm da como resultado la emisión de luz fluorescente a 620 nm. En el caso en que se haya formado un complejo de detección tetramérico, parte de la energía será transferida al fluoróforo de estreptavidina-XL665 que por sí sola emitirá luz a 665 nm. El péptido no fosforilado no emite luz a 665 nm debido a que no se puede formar un complejo de detección competente FRET.

En el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución de una concentración 100X del compuesto de prueba en DMSO en una placa para microtitulación de 384 pocillos negra, de poco volumen (MTP, Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Para preparar la solución de trabajo de ATR, se diluyó una solución madre de ATR/ATRIP (expresión y purificación: véase precedentemente) en solución amortiguadora de ensayo [50 mM de HEPES (pH 7,0), 10 mM de MgCl₂, 1 mM de ditioneitol (DTT), 0,01 % (p/v) de Igepal, 0,2 % (p/v) de gamma-globulina bovina (BGG)] hasta una concentración de proteína 10 nM (la concentración puede variar entre lotes de preparaciones de proteínas). Se preparó una solución de trabajo de sustrato por dilución del péptido Rad17 biotinilado hasta 0,5 µM junto con ATP a 20 µM en solución amortiguadora de ensayo. Se preparó una solución de trabajo de detención/detección que contiene 50 mM de HEPES pH 7,0, 0,15 % (p/v) de albúmina de suero bovino (BSA), 150 mM de EDTA, 200 nM de estreptavidina-XL665, 2,5 nM de anti-fosfo Rad17-pS645 (IMG-6386A) y 1,5 nM de anti-IgG-Eu de conejo. La cantidad de anticuerpos depende del lote usado y se optimizó variando la actividad del lote. Todas las soluciones se mantuvieron a 20 °C. Primero, se dispusieron 2,5 µl de solución de trabajo de ATR en los pocillos de la MTP que contiene los compuestos de prueba. Después de 10 minutos de preincubación para permitir la unión de los compuestos a la ATR, se dispusieron 2,5 µl de solución de trabajo de sustrato en los pocillos. Después de 180 minutos, se dispusieron 5 µl de solución de detención/detección en los pocillos. La mezcla resultante se incubó durante 60 min a 20 °C. La medición de la señal TR-FRET se realizó utilizando instrumentos lectores de MTP estándar compatibles con HTRF (por ejemplo, BMG Pherastar o Perkin Elmer ViewLux) y registrando las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de una excitación a 337-350 nm. Se calculó la relación entre la emisión a 665 nm dividido por la emisión a 620 nm para obtener la relación entre pocillos. Los datos experimentales (relaciones entre pocillos) se normalizaron de la siguiente manera: el control positivo estaba compuesto por solución de trabajo de ATR + solución de sustrato (= 0 % de inhibición), el control negativo contiene los mismos reactivos, pero la solución de trabajo de ATR se reemplaza por solución amortiguadora de ensayo (= 100 % de inhibición). Habitualmente los compuestos fueron evaluados en la misma MTP con 11 concentraciones diferentes en el intervalo de entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM). Las series de diluciones se prepararon por separado antes del ensayo al nivel de las soluciones concentradas 100X en DMSO mediante diluciones en serie 1:3,4 con valores duplicadas para cada concentración. Los valores CI₅₀

se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando software estándar (GraphPad Prism o equivalente).

3. Ensayo de proliferación

Las células tumorales humanas (Tabla 8) se obtuvieron originalmente de la *American Type Culture Collection* (ATCC), la *Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen* (DSMZ, Colección de Microorganismos y Cultivos Celulares de Alemania) o Epo GmbH Berlín.

Las células en crecimiento adherente (HeLa, HeLa-MaTu-ADR, HT-144, Lovo, HT-29, NCI-H460, DU145, Caco2, B16F10) se plaquearon a una densidad de 1500-4000 células/punto de medición, dependiendo del índice de crecimiento de la línea celular, en una placa para multititulación de 96 pocillos, en 200 μ l de medio de crecimiento (DMEM/HAMS F12, 2 mM de L-glutamina, 10 % de suero fetal bovino). Después de 24 horas, las células de una placa (placa cero) se tiñeron con violeta cristal (véase más adelante), en tanto el medio en las otras placas fue reemplazado por medio de cultivo fresco (200 μ l) al cual se añadieron las sustancias de prueba a diversas concentraciones (0 μ M, y en el intervalo de 0,001 nM-10 μ M; la concentración final del disolvente de dimetilsulfóxido era del 0,1 o 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de las sustancias de prueba. La proliferación de las células se determinó por tinción de las células con violeta cristal: las células se fijaron a temperatura ambiente durante 15 min por adición de 20 μ l/punto de medición de una solución con una fuerza del 11 % de glutaraldehído. Después de lavar las células fijadas tres veces con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron por adición de 100 μ l/punto de medición de una solución de violeta cristal de un 0,1 % de fuerza (el pH se ajustó en 3 por adición de ácido acético). Después de lavar las células tres veces con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. El colorante se disolvió por adición de 100 μ l/punto de medición de una solución de ácido acético de un 10 % de fuerza. La absorbancia se determinó por fotometría a una longitud de onda de 595 nm. Se calculó el porcentaje de cambio en el crecimiento celular normalizando los valores medidos a los valores de absorbancia de la placa del punto cero (= 0 %) y la absorbancia de las células no tratadas (0 μ M) (= 100 %). Los valores de CI_{50} se determinaron por medio de un ajuste de cuatro parámetros.

Se plaquearon las células que crecían en suspensión (GRANTA-519, Jeko-1) a una densidad celular de 2000-4000 células/punto de medición, dependiendo del índice de crecimiento de la línea celular, en una placa para multititulación de 96 pocillos de paredes negras, fondo transparente, en 100 μ l de medio de crecimiento (DMEM/HAMS F12, 2 mM de L-glutamina, 10 % de suero fetal bovino). Después de 24 horas, se determinó la densidad celular en una placa (placa cero) por adición de 60 μ l/punto de medición de una solución de CTG (solución Promega Cell Titerc-Glo (números de catálogo G755B y G756B)), y subsiguiente incubación durante 2 min seguido por 10 min de agitación (en oscuridad) y medición de la luminiscencia (VICTOR V, Perkin Elmer).

En el caso de las placas de prueba, se prepararon sustancias de prueba a varias concentraciones (0 μ M, y también en el intervalo de 0,001-10 μ M; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido era del 0,1 o 0,5 %) como soluciones concentradas 3X en medio de crecimiento fresco. Se añadieron alícuotas de 50 μ l cada una a las suspensiones celulares y las células se incubaron durante 4 días en la presencia de las sustancias de prueba. A continuación, se determinó la densidad celular usando una solución CTG como se describió previamente y se calcularon los valores de CI_{50} utilizando un ajuste de cuatro parámetros.

Las sustancias se investigaron en las siguientes líneas de células, que, a modo de ejemplo, representan las indicaciones especificadas (Tabla 8).

Tabla 8: Listado de las líneas de células investigadas en los ensayos de proliferación.

Indicación tumoral	Línea celular	Fuente
Cáncer de cuello de útero	HeLa	DSMZ ACC-57
	HeLa-MaTu-ADR (resistente a múltiples fármacos)	Epo GmbH
Cáncer de colon y colorrectal	Lovo	DSMZ ACC-500
	HT29	DSMZ ACC-299
	Caco-2	DSMZ ACC-169
Linfoma, células del manto	GRANTA-519	DSMZ ACC-342
	Jeko-1	DSMZ ACC-553
Melanoma, maligno	HT-144	ATCC HTB-63
	B16F10	ATCC CRL-6475

(continuación)

Indicación tumoral	Línea celular	Fuente
Cáncer de pulmón de células no pequeñas	NCI-H460	ATCC HTB-177
Cáncer de próstata (independiente de hormonas)	DU145	DSMZ ACC-261

Los resultados de los ensayos de proliferación demuestran la eficacia de los compuestos de prueba en las células tumorales humanas investigadas. Estos datos sugieren el uso posible de los compuestos de prueba en los tipos de tumores investigados.

- 5 **Tabla 9:** Inhibición de la proliferación de células HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2 y B16F10 por los compuestos de acuerdo con la presente invención, determinada como se describió precedentemente. Todos los valores de Cl_{50} (concentración inhibitoria a 50 % del efecto máximo) se expresan en M; "n.t." significa que los compuestos no fueron evaluados en el ensayo respectivo.

①: n.º de ejemplo

10 ②: Inhibición de la proliferación de células HeLa

③: Inhibición de la proliferación de células HeLa-MaTu-ADR

④: Inhibición de la proliferación de células NCI-H460

⑤: Inhibición de la proliferación de células DU145

⑥: Inhibición de la proliferación de células Caco-2

15 ⑦: Inhibición de la proliferación de células B16F10

Tabla 9: Inhibición de la proliferación

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
3	2,77 E-6					
5		> 3,00 E-6	6,41 E-7	3,68 E-7	2,19 E-6	2,98 E-6
6	1,49 E-6					
7	1,33 E-6	2,31 E-6 > 1,00 E-5 8,97 E-6	1,02 E-6	1,59 E-6	5,95 E-6	2,98 E-6
8	2,26 E-6	> 3,00 E-6	9,09 E-7	2,05 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6
9	1,01 E-6					
10	4,96 E-7	1,30 E-6	4,47 E-7	8,27 E-7	1,46 E-6	2,98 E-6
11	> 1,00 E-5 3,05 E-6 2,28 E-6					
14	1,99 E-6					
15	1,41 E-6	> 3,00 E-6	5,28 E-7	8,17 E-7	1,72 E-6	> 3,00 E-6
24		3,41 E-6	3,78 E-7	1,35 E-6	8,33 E-7	3,65 E-6
26	2,96 E-7	> 1,00 E-6	5,86 E-7	7,25 E-7	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6
27	3,55 E-7					
28	3,16 E-7					
29	3,94 E-7	4,98 E-7	2,43 E-7	2,91 E-7	5,77 E-7	1,58 E-6
30	5,12 E-7	> 3,00 E-6	2,93 E-7	3,25 E-7	2,89 E-6	1,37 E-6

ES 2 679 625 T3

31	1,25 E-6	> 3,00 E-6	6,85 E-7	1,11 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6
----	----------	------------	----------	----------	------------	------------

ES 2 679 625 T3

(continuación)

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
32	1,56 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6 1,95 E-6	1,84 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6
33		> 3,00 E-6	2,69 E-7	1,01 E-6	6,53 E-7	1,08 E-6
34	1,02 E-6	> 3,00 E-6	1,63 E-6	2,39 E-6	4,99 E-6	> 3,00 E-6
37	5,08 E-6					
39	1,05 E-6		4,00 E-7	8,37 E-7		
40	2,72 E-6	2,26 E-6	6,72 E-7	1,15 E-6	1,97 E-6	2,82 E-6 > 3,00 E-6
43	3,88 E-6					
44	1,01 E-6	> 1,00 E-5	2,01 E-6	4,45 E-6	7,69 E-6	> 1,00 E-5
50	> 1,00 E-5 > 1,00 E-5					
51	1,23 E-6	1,80 E-6	3,91 E-7	8,95 E-7	2,93 E-6	> 3,00 E-6
53	1,41 E-6					
57		6,98 E-6 > 3,00 E-6	3,74 E-7	1,56 E-6	5,51 E-7 > 3,00 E-6	6,32 E-6 > 3,00 E-6
60	9,98 E-7	2,17 E-6	6,91 E-7	7,30 E-7	1,98 E-6	> 3,00 E-6
62	1,64 E-7	> 3,00 E-6 1,13 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 2,29 E-7	< 3,00 E-8 > 3,00 E-6	1,31 E-7 2,18 E-5 > 3,00 E-6
63		1,53 E-6	3,08 E-7	9,15 E-7	1,54 E-6	2,19 E-6
64		1,17 E-6	9,23 E-8	5,06 E-7	8,44 E-7	8,76 E-7
66		8,90 E-6 > 3,00 E-6	1,27 E-7	7,26 E-7 > 3,00 E-6	3,35 E-6	2,98 E-6
69	1,91 E-7					
70	2,01 E-7					
71	1,67 E-7					
72	2,00 E-7					
73	1,81 E-7	1,79 E-6	5,90 E-8	7,48 E-7	6,31 E-7	6,04 E-7
74	2,03 E-7	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6
75	2,71 E-7					
76	9,68 E-7					
77	2,54 E-7					
78	6,55 E-7					

ES 2 679 625 T3

(continuación)

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
79	3,03 E-7	2,30 E-6	9,37 E-8	6,56 E-7	8,68 E-7	1,06 E-6
80	1,87 E-7					
81	2,45 E-7					
82	5,29 E-7					
83	3,31 E-7					
84	1,30 E-7					
85	4,38 E-7					
87	5,43 E-7					
88	1,57 E-7	2,91 E-7	8,17 E-8	1,04 E-7	2,86 E-7	4,98 E-7
89	1,42 E-7					
90	9,20 E-8					
91	1,08 E-7					
92	1,17 E-7					
93	1,79 E-7					
94	2,68 E-7					
95	2,11 E-7					
96	1,69 E-7					
97	2,52 E-7					
98	4,40 E-7					
99	4,00 E-7					
100	9,50 E-7					
101	3,41 E-7					
102	6,04 E-7					
103	3,74 E-7					
104	4,99 E-7					
105	1,00 E-6					
106	4,34 E-7					
107	3,06 E-7					
108	4,56 E-7					
109	2,98 E-7					
110	2,06 E-7					
111	1,56 E-7	2,26 E-7	6,50 E-8	1,10 E-7	2,37 E-7	7,11 E-7
112	9,95 E-8					

ES 2 679 625 T3

(continuación)

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
113	1,22 E-7					
114	1,77 E-7					
115	1,99 E-7					
116	2,84 E-7					
117	2,25 E-7					
118	1,71 E-7					
119	4,25 E-7					
120	3,54 E-7					
121	3,52 E-7					
122	7,06 E-7					
123	4,31 E-7					
124	1,56 E-7					
125	7,05 E-7	> 3.00 E-6	5.61 E-7	7.12 E-7	> 3.00 E-6	> 3.00 E-6
		> 3.00 E-6	5.41 E-7	7.64 E-7	2.63 E-6	> 3.00 E-6
126	1,70 E-7	5,95 E-7	8,84 E-8	9,40 E-8	3,40 E-7	9,06 E-7
127	5,78 E-7					
128	7,70 E-7					
129	6,86 E-7					
130	3,74 E-7					
131	3,49 E-7					
132	5,07 E-7					
133	1,07 E-6					
134	1,53 E-6					
135	1,82 E-6					
136	5,75 E-7					
137	3,83 E-7	7,91 E-7	1,53 E-7	1,46 E-7	5,49 E-7	7,79 E-7
138	6,19 E-7					
139	1,37 E-6					
142	1,59 E-6					
143	5,43 E-7					
144	> 3,00 E-6					
145	2,48 E-7	5,22 E-7	9,06 E-8	3,05 E-8	4,92 E-7	1,09 E-6
146	1,11 E-6					

ES 2 679 625 T3

(continuación)

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
147	9,53 E-7					
148	8,05 E-7					
151	9,21 E-7	2,15 E-6	6,73 E-7	1,90 E-6	2,05 E-6	2,13 E-6
152	6,71 E-7					
153	7,59 E-7					
155	9,59 E-7					
156						
157	8,72 E-7	> 3.00 E-6	> 3.00 E-6	> 3.00 E-6	> 3.00 E-6	> 3.00 E-6
		> 3.00 E-6	> 3.00 E-6	> 3.00 E-6	> 3.00 E-6	> 3.00 E-6
158	3,28 E-7					
159	6,16 E-8					
160	4,51 E-7					
161	5,88 E-7					
162	1,22 E-6					
169	7,31 E-7	> 3.00 E-6	2.62 E-6	2.82 E-6	> 3.00 E-6	> 3.00 E-6
		> 3.00 E-6	5.62 E-7	5.91 E-7	> 3.00 E-6	> 3.00 E-6
170	2,41 E-6					
172	2,10 E-6					
173	> 3,00 E-6					
176	2,52 E-6					
177	> 3,00 E-6					
178	> 3,00 E-6					
179	> 3,00 E-6					
185	> 3,00 E-6					
186	7,89 E-7					
189	1,01 E-6					
190	3,34 E-7					
191	2,12 E-6					
194	8,92 E-7					
195	3,01 E-6					
196	1,02 E-6	> 3,00 E-6	2,91 E-7	1,44 E-7	8,69 E-7	1,47 E-6
197	1,01 E-6	> 3,00 E-6	5,16 E-7	1,29 E-7	> 3,00 E-6	2,96 E-6
198	> 3,00 E-6					

ES 2 679 625 T3

(continuación)

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
199	8,57 E-7	9,65 E-7	3,20 E-7	2,44 E-7	7,08 E-7	> 1,00 E-6
200	1,96 E-6					
201	> 3,00 E-6					
202	1,53 E-6					
203	9,98 E-7					
204	5,68 E-7					
205	6,72 E-7	1,49 E-6	2,19 E-7	6,52 E-7	1,24 E-6	1,70 E-6
213	> 3.00 E-6					
214	> 3.00 E-6					
215	> 3.00 E-6					
216	1.01 E-6	> 3.00 E-6	1.11 E-6	1.66 E-6	> 3.00 E-6	> 3.00 E-6
		> 3.00 E-6	1.02 E-6	1.33 E-6	> 3.00 E-6	> 3.00 E-6
218	3,00 E-7					
219	2,98 E-6					
220	6,04 E-7	9,93 E-7	3,03 E-7	3,34 E-7	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6
221	> 3,00 E-6					
222	9,75 E-7					
227	1,94 E-6					
228	2,25 E-7	5,94 E-7	2,33 E-7	3,13 E-7	6,37 E-7	2,60 E-6
229	4,47 E-7					
230	3,80 E-7					
232	3,41 E-7					
233	1,80 E-7					
234	1,21 E-6					
235	9,50 E-7					
236	7,92 E-7					
237	5,28 E-7					
238	1,18 E-6					
239	1,13 E-6					
241	1,71 E-7					
242	8,11 E-7					
243	3,60 E-7					
245	3,43 E-7					

ES 2 679 625 T3

(continuación)

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
246	2,84 E-6					
247	2,28 E-7					
248	4,51 E-7					
249	4,09 E-7					
250	1,16 E-7					
251	8,00 E-7					
252	2,22 E-7					
253	5,58 E-7					
254	3,12 E-7					
255	4,58 E-7					
258	2,63 E-7					
259	4,97 E-7					
260	4,85 E-7					
261	4,20 E-7					
262	4,71 E-7					
263	3,32 E-7					
264	1,98 E-7					
266	1,54 E-7					
267	2,97 E-6					
268	4,15 E-7					
269	4,05 E-7					
270	5,65 E-7					
271	1,33 E-6					
272	6,48 E-7					
273	9,99 E-7					
274	6,10 E-7					
277	4,01 E-7					
278	1,68 E-7					
280	4,17 E-7					
281	2,59 E-7					
282	1,18 E-6					
283	1,46 E-7					
284	8,52 E-7					

ES 2 679 625 T3

(continuación)

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
286	2,93 E-7	8,82 E-7	7,56 E-8	4,86 E-8	5,29 E-7	5,86 E-7
291	1,52 E-6					
292	2,64 E-6					
294	2,45 E-6					
296	2,74 E-6					
298	2,44 E-6					
299	> 3,00 E-6					
301	2,82 E-6					
303	> 3,00 E-6					
304	> 3,00 E-6					
306	> 3,00 E-6					
310	> 3,00 E-6					
312	> 3,00 E-6					
313	2,54 E-6					
314	> 3,00 E-6					
316	> 3,00 E-6					
317	2,98 E-6					
318	2,00 E-6					
320	> 3,00 E-6					
321	> 3,00 E-6					
322	> 3,00 E-6					
323	2,22 E-6					
324	2,42 E-6					
325	9,99 E-7					
326	2,92 E-6					
327	1,89 E-6					
330	> 3,00 E-6					
332	> 3,00 E-6					
333	> 3,00 E-6					
334	> 3,00 E-6					
335	2,96 E-6					
337	1,71 E-6					
339	> 3,00 E-6					

(continuación)

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
340	2,95 E-6					
341	1,59 E-6					
343	1,71 E-6					
345	> 3,00 E-6					
348	6,13 E-7	9,40 E-7	3,99 E-7	5,18 E-7	8,22 E-7	2,22 E-6
349	> 3,00 E-6					
350	> 3,00 E-6					
351	3,00 E-6					

4. Ensayo con fosfo-H2AX

La Fosfo-Ser139 Histona H2AX (también conocida como γ H2AX, UniProtKB/Swiss-Prot P16104) representa un marcador celular temprano para la respuesta al daño de ADN. En particular, H2AX es fosforilada por la ATR con el estrés de replicación de ADN. Se plaquearon células de adenocarcinoma colorrectal humana HT-29, obtenidas originalmente de DSMZ, a una densidad de 12000 células/punto de medición en una placa para multititulación de 96 pocillos de paredes negras, fondo transparente, en 100 μ l de medio de crecimiento (DMEM/HAMS F12, 2 mM de L-glutamina, 10 % de suero fetal bovino). Después de 24 horas, se añadieron las sustancias de prueba a varias concentraciones (0 μ M, y también en el intervalo de 0,001-10 μ M por cuadruplicado; la concentración final del disolvente dimetilo sulfóxido era del 0,1 %) seguido por adición de una solución de hidroxurea para obtener una concentración final de 2,5 mM y un volumen de ensayo final de 200 μ l. Se dejó una placa de control sin tratar y por lo demás se procesó en paralelo. Las células se incubaron durante 30 min a 37 °C. A continuación, se evaporó cuidadosamente el medio de crecimiento y las células se fijaron con 50 μ l/pocillo de metanol helado durante 15 min. Las células se lavaron una vez con 100 μ l/pocillo de PBS, seguido por incubación con 50 μ l/pocillo de solución amortiguadora de bloqueo (Liqor, 927-40000) durante 1 h a temperatura ambiente. Después, las células se incubaron con 50 μ l/pocillo de anticuerpo anti-fosfo-H2AX (Ser 139) (Merck Millipore, clon JBW301, 05-636) diluido 1:500 en solución amortiguadora de bloqueo durante 1 h a temperatura ambiente (o durante la noche a 4 °C). Las células se lavaron tres veces con 100 μ l/pocillo de PBS, seguido por incubación con 50 μ l/pocillo de una solución diluida 1:500 de anticuerpo anti-IgG de ratón de burro conjugado con Alexa Fluor 488 (Life Technologies, A-21202) en TBST durante 1 h a temperatura ambiente y protegido contra la luz. Después de lavar las células tres veces con 100 μ l/pocillo de PBS, los pocillos se llenaron con 100 μ l de PBS y se determinó la fluorescencia usando un citómetro de barrido láser Acumen (TTP Labtech). El porcentaje de cambio en el contenido de fosfo-H2AX inducido por hidroxurea se calculó normalizando los valores medidos con respecto a los valores de fluorescencia de los pocillos control no tratados (= 0 %) y la fluorescencia de los pocillos de control con hidroxurea sin compuestos de prueba (0 μ M, =100 %). Los valores de CI_{50} se determinaron por medio de un ajuste de cuatro parámetros.

5. Ensayo de permeabilidad con Caco-2

Se sembraron células Caco-2 (obtenidas de DSMZ Braunschweig, Alemania) a una densidad de $4,5 \times 10^4$ células por cavidad sobre placas de 24 cavidades, de 0,4 μ m de tamaño de poro, y se cultivaron durante 15 días en medio DMEM suplementado con 10 % de suero fetal bovino, 1 % de GlutaMAX (100x, GIBCO), 100 U/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomycin (GIBCO) y 1 % de aminoácidos no esenciales (100 x). Las células se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5 % de CO₂. El medio se cambió cada 2-3 días. Antes de conducir el ensayo de permeación, se reemplazó el medio de cultivo por una solución amortiguadora de transporte de Hepes-carbonato sin FCS (pH 7,2). Para evaluar la integridad de la monocapa se midió la resistencia eléctrica transepitelial (TEER). Los compuestos de prueba se predisolvieron en DMSO y se añadieron al compartimento apical o basolateral a una concentración final de 2 μ M. Se tomaron muestras antes y después de 2 h de incubación a 37 °C de ambos compartimentos. El análisis del contenido de compuestos se efectuó después de una precipitación con metanol mediante análisis por CL/EM/EM. La permeabilidad (Papp) se calculó en las direcciones apical a basolateral (Papp A \rightarrow B) y basolateral a apical (Papp B \rightarrow A). La permeabilidad aparente se calculó usando la siguiente ecuación:

$$Papp = (Vr/Po)(1/S)(P2/t)$$

Donde Vr es el volumen de medio en la cámara de recepción, Po es el área del pico medida para la droga de prueba en la cámara donante a t=0, S es el área de superficie de la monocapa, P2 es el área pico medida para la droga de prueba en la cámara aceptora después de 2 h de incubación, y t es el tiempo de incubación. La relación del flujo

ES 2 679 625 T3

basolateral (B) a apical (A) se calculó dividiendo el valor de Papp B-A por el valor de Papp A-B. Además se calculó la recuperación de compuestos. Como un control de ensayo se analizaron compuestos de referencia en paralelo.

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Bayer Pharma AG
- 5 <120> 2-(Morfolin-4-il)-1,7-naftiridinas
- <130> BHC143030
- <160> 4
- <170> BiSSAP 1.3
- 10 <210> 1
- <211> 8697
- <212> ADN
- <213> organismos sintéticos
- <220>
- <223> Codón optimizado de ATR que incluyen una marca GST
- 15 <400> 1

atggcctccc ctatactagg ttattggaaa attaagggcc ttgtgcaacc cactcgactt	60
cttttggaat atcttgaaga aaaatatgaa gagcatttgt atgagcgcga tgaaggtgat	120
aaatggcgaa acaaaaagtt tgaattgggt ttggagtffc ccaatcttcc ttattatatt	180
gatggtgatg ttaaattaac acagtctatg gccatcatac gttatatagc tgacaagcac	240
aacatgttgg gtggttgtcc aaaagagcgt gcagagattt caatgcttga aggagcggtt	300
ttggatatta gatacgggtg ttcgagaatt gcatatagta aagactttga aactctcaaa	360
gttgattttc ttagcaagct acctgaaatg ctgaaaatgt tcgaagatcg tttatgtcat	420
aaaacatatt taaatgggtg tcatgtaacc catcctgact tcatgttgta tgacgctcct	480
gatgttgttt tatacatgga cccaatgtgc ctggatgcgt tcccaaaatt agtttgtttt	540
aaaaaacgta ttgaagctat cccacaaatt gataagtact tgaaatccag caagtatata	600
gcatggcctt tgcagggctg gcaagccacg tttggtggtg gcgaccatcc tccaaaatcg	660
gatcagatca caagtttgta caaaaaagca ggctccgact atgacattcc aactacggag	720
aatttgtact tccaaggcga ctacaaggac gacgatgata agatgggtga acatggtttg	780
gagctcgcat ccatgattcc agccctgcgt gaactgggct ccgcaactcc agaggagtac	840
aacacggtgg tgcaaaaacc gcgtcagata ctgtgccagt tcatcgacag aatcctgacg	900
gatgtgaacg tgggtgctgt cgagctcgtc aaaaagaccg attctcaacc aacgtccgtc	960
atgctgttgg actttatcca acacatcatg aaatcctccc cgctgatgtt cgttaacgtt	1020
tctggatccc acgaggctaa aggetcctgc atcgagttct caaactggat taccaccaga	1080
ctgttgctga ttgctgccac gcctagctgt cacttgctcc acaagaagat ctgcgaagta	1140
atatgctccc tgctgtttct gttcaagtcc aaatcaccgg ctatatttgg agttctgaca	1200
aaggaattgt tgcagctggt tgaggacctg gtatacttgc ataggcgtaa cgtgatgggt	1260

ES 2 679 625 T3

catgccgtcg agtggcctgt cgtcatgtct cgcttctctgt ctcagctcga cgaacatatg 1320
 ggttatctcc agtccgcacc actccagttg atgtccatgc aaaacctgga gttcatagaa 1380
 gtgacgttgc tcatggtgct gactagaatc attgctattg tgttcttccg ccgtcaagag 1440
 ttgttgttgt ggcaaatcgg ctgctgtttg ctggagtatg gctcccaaaa gattaagagc 1500
 ttggctatat cctttctgac agaactgttc cagctcggcg gtctgccggc ccagccggct 1560
 tccacattct tctcctcatt cctggaactg ctgaagcacc tcggtgagat ggacacggac 1620
 caactcaagc tgtacgaaga gcccttgtcc aatgtgatta agacactgtt cccctttgag 1680
 gcagagggcg acaggaacat cgagcccgtg tatctgaaca tgcctgctgga gaagctctgc 1740
 gtgatgtttg aagatggagt actgatgcgc ctgaagtccg atctgctgaa ggctgctctg 1800
 tgtcatctcc tgcaatactt cttgaaatc gttcctgccc gttacgagtc cgctttgcaa 1860
 gtacgcaagg tgtacgtacg taatatctgc aaggctctgc tggacgtgct cggattgag 1920
 gtagacgccg aatatctgtt gggcccattg tacgctgcgc tgaatatgga gtcaatggaa 1980
 atcattgagg aatccagtg ccagaccag caagaaaatc tgagctccaa ctccgacgga 2040
 atttctcaa agaggcccg cttgagcagc tcctgaacc cttcaaagcg tgcaccaaag 2100
 cagactgagg aatcaagca cgtggacatg aaccaaaaga gcatactgtg gtccgcattg 2160
 aagcagaaag ccgagtcttt gcagatttcc ctggaatatt ccggcctgaa aatcccgtg 2220
 attgaaatgc togaggcat ccctgagtt ttgcaactga ccgctctgtg tactgtgcac 2280
 tgctctcctc agaacatgaa ctgcaggaca ttcaaggact gccagcataa gtctaaaaag 2340
 aagccctcag tcgtcatcac ttggatgtct ttggatttct ataccaaggt cctgaaagtc 2400
 tgcctgtagc tgctggagtc agtgcaaaaag ttggatctgg aagccaccat cgataaagta 2460
 gtaagattt acgacgccct catctacatg caagtcaact ccagcttctga ggaccatctc 2520
 ctogaagatc tgtgcggtat gctgagcctc ccttgatct acagccactc cgatgacgga 2580
 tgtctgaagc tcaccacttt tgccgcaaat ttgttgacct tgccttgcg catatccgac 2640
 tcatattcac ctcaagcca atcccgttg gtattcctgc tcaccctgtt cccacgtctg 2700
 atttttctgg aatggagaac ccgctatac aactgggctc tgcagtcctc ccacgaagtg 2760
 ataagagcct catgtgtctc cggcttcttc atcttgctgc agcaacaaaa ctcttgaat 2820
 cgcgtcccga agatcctgat cgataaggtc aaggacgact ccgacattgt gaagaaagaa 2880
 ttgcccagca tcttgggcca gctggtctgc aactccacg gtatgttcta cctcacttcc 2940
 agcttgacag aacccttctc cgagcatgga cacgtogac tgtttttag gaatctgaaa 3000
 gcaacttcac agcacgaatg ctccctctcc cagctcaaag cctctgtctg caagcccttt 3060
 ctgtttctgc tgaaaaagaa aatcccatca ccggttaaac tcgctttcat cgacaatctc 3120
 caccacctgt gcaagcatct ggatttcagg gaggatgaga cagatgtgaa ggccgttctg 3180

ES 2 679 625 T3

ggtactctgc tcaacctgat ggaggacca gacaaggacg tgagagtggc tttctccggt 3240
 aacattaagc ataccctgga aagcctcgat agcgaggacg gatttatcaa agaattgttc 3300
 gtccctgcgca tgaaggaagc ttacacgcat gcgcagatct ctcgtaataa cgagctgaag 3360
 gacacctga tattgacaac tggatgatc ggaagagctg ccaagggcga tttggtgccg 3420
 ttcgcgctgc tgcatttgct gcaactgctg ctgtctaagt ccgcttctgt ctctggcgct 3480
 gcatacaccg aaattagggc gctggtggct gctaagtcgg ttaactcca gtctttcttc 3540
 tcccagtaca aaaaacctat ttgccaatc ttggttgagt ccctgcactc ctcccagatg 3600
 accgctctgc ccaacacacc ctgtcagaac gcagatgttc gcaaacagga cgttgcccac 3660
 cagagggaga tggcactgaa tacactgtcc gagattgcta atgtgttcga ctttcccgat 3720
 ctgaacaggt tcctgactcg tactctccag gtactgctgc ctgacctcgc cgctaaagcc 3780
 tctccagctg cttcagccct gatccgtacc ctgggtaaac agctgaatgt caataggaga 3840
 gaaatattga tcaacaactt caaatacatc ttttcacacc tggatgctc ctgctctaag 3900
 gacgagctgg agcgtgctct gcattatctg aagaacgaaa ccgaaataga actgggttcc 3960
 ttgctccgcc aagatttoca aggtctgcat aacgagctgc tgctcaggat cggcgagcat 4020
 taccagcaag tgttcaatgg tttgtcaatt ttggcgtcct tcgcctcctc cgacgacca 4080
 tatcagggcc ctagagacat catcagccca gaactgatgg ctgattatct gcaacctaa 4140
 ttgctcggaa tcctcgcatt tttcaacatg caactgttgt caagctcagt cggcattgaa 4200
 gataaaaaga tggcgtcaa ctcaactgat agcctcatga agctgatggg cccaaagcat 4260
 gtctcctccg tgagggttaa gatgatgacc actctgagga ctggcctgag gtttaaggac 4320
 gatttcctg aactgtgctg ccgtgcctgg gattgtttcg tccgttgctc cgatcacgcc 4380
 tgtctcgggt ccctgctgct ccacgtcctc gtggcactct tgccactgat tcacatacag 4440
 cccaagaaa cggcccgcat atttcaactc ctcatcatcg aaaaccgtga cgcggtccag 4500
 gatttcctgc atgagatcta ctctctgccc gaccaccgg aactgaagaa gatcaaggcc 4560
 gttctgcagg aatctcgtaa agaaacctcc gagtccaccg atctgcagac caccctgcag 4620
 ttgtcaatga aggcaatcca acatgagaac gtcgacgtca gaatacacgc actgacctct 4680
 ctgaaggaaa cactgtacaa gaaccaagag aagttgatca aatacgtac tgactcagag 4740
 acagtagaac ccatcatctc acagctcgtg accgttctcc tcaaggggtg ccaggacgct 4800
 aactctcagg cgagattgct gtgtggcgag tgccctggag aattggcgcc cattgacccc 4860
 ggtcgcctgg acttcagcac aaccgagact caaggtaaag actttacctt cgtgaccgga 4920
 gtcgaggatt cctccttcgc ttacggactg ctcatggaac toactagagc ctacctggcc 4980
 tatgctgaca actctcgcgc acaagattca gccgcttacg caatccaaga gctcctgtca 5040

ES 2 679 625 T3

atttacgact gccgtgagat ggaaacgaat ggtcccggtc accagctgtg gcgccgcttt 5100
 ccagaacacg ttcgcgaaat cctggaaccc cacttgaaca ccagatacaa atccagccaa 5160
 aagtctactg actggtccgg tgtgaagaag cctatattacc tgtccaaact gggcagcaat 5220
 ttcgcagagt ggtccgctag ctgggggggc tacctgatca ctaaagtggc ccacgatctc 5280
 gcaagcaaaa tcttcacttg ctgtccatt atgatgaagc atgacttcaa ggtgacaatt 5340
 tatctgctcc cacacatcct ggtatacgtc ctgctgggct gtaaccagga agaccagcag 5400
 gaggtatacgt ctgagataat ggcagttttg aagcacgacg atcagcacac cattaacaca 5460
 caggacattg cgtctgacct gtgtcaactg tccactcaa ccgttttctc catgttggac 5520
 catttgacct agtgggcaag gcacaagttc caagccctca aagcagagaa atgccctcac 5580
 agcaagagca atcgcaacaa ggttgactcc atggtttcta cagttgatta tgaggactat 5640
 caatcagtta cacgctttct ggatctgatt ccacaagaca ctctggctgt ggcatcttc 5700
 cgctctaagg cttacactag ggccgtgatg cacttcgaat cctttatcac cgagaaaaaa 5760
 cagaacatcc aggagcactt gggtttctc caaaagctgt acgccgccat gcacgagccg 5820
 gacggcgtcg cgggtgttcc cgcaattcgc aaagctgagc cctccctgaa ggaacagatt 5880
 ctggagcacg agtcactggg tctgctccgc gatgccacgg cgtgttacga tcgcgcgatt 5940
 cagttggagc cagaccaaat catccactat catggtgtag taaagtccat gctgggactg 6000
 ggtcagctct ctacggttat cactcaggta aacggagtg c atgcgaaccg ctccgaatgg 6060
 accgatgagc tcaataactta cagggtggag gcagcgtgga agctcagcca gtgggacttg 6120
 gtcgaaaatt acctggctgc ggatggcaag tccacaacgt ggtccgtgcg cctcggccag 6180
 ctgctgctgt cagctaaaaa gagggatatt acggctttct acgactctct gaaactcgtc 6240
 cgcgccgaac aaattgttcc gctgagcgc gcgtctttcg aacgcggaag ctaccagaga 6300
 ggatatgagt acatcgttcc cctgcacatg ttgtgcgagc tggagcactc tatcaaaccc 6360
 ttgttccaac actccccggg tgattcatcc caagaggact ctctgaattg ggtcgtctgt 6420
 ttggaaatga cccagaactc ctaccgcgcg aaggaacctt ttctggcctc caggcgtgct 6480
 ctgctgtcac tcaacaaaacg cccggactac aatgagatgg tcggagaatg ttggtgcaa 6540
 tcagctcgcg tggcgcgtaa agccggtcat catcaaactg cgtacaacgc tctgctgaac 6600
 gccggcgaat cacgcttggc agaactctac gtagagcgcg caaaatggct gtggtccaag 6660
 ggtgatgtgc accagcgcct catcgtcctg cagaaggagc tggagctgtg tttccccgag 6720
 aacgagacac caccggaag aaagaacatg ctgatacatg gaagggctat gttgctggtg 6780
 ggacgcttca tggagaaaac agcgaacttc gactccaatg ctataatgaa gaagtacaaa 6840
 gatgttacag cttgtctgcc cgaatgggag gacggctact tctacttggc gaagtactat 6900
 gataaattga tgcctatggt aaccgacaac aagatggaga agcaaggtga tctgatccgc 6960

ES 2 679 625 T3

tatatcgtgc tgcatttcgg tcgctcactg caatacggaa accagtttat ctaccaatcc 7020
atgccacgta tgttgaccct gtggctggat tacggtagca aagcttacga gtgggaaaaa 7080
gcgggcagga gcgacagagt gcagatgaga aatgacctgg gtaaaatcaa caaagtcata 7140
actgaacata ccaactacct cgcgccgtat cagtttctga ctgctttcag ccaactcatc 7200
tcacgcatct gtcacagcca cgacgaggtt ttcgtggtcc tgatggaaat catcgcaaaa 7260
gtgttcctgg cctatcctca acaggccatg tggatgatga cggctgtgtc caagtcttca 7320
taccocatgc gcgttaaccg ttgtaaggaa atcctgaaca aggctatcca catgaagaaa 7380
agcctggaga agtttgctcg tgacgctacg agactgaccg acaagttgct ggaattgtgc 7440
aacaagcctg tggatggaag ctccagcact ctgtctatga gcacgcactt caagatgctg 7500
aagaagctgg tagaagaggc cacgttttcc gaaatcctga taccocctga gtcctgatg 7560
atccctacct tgccttccat cctgggaacc cacgctaacc acgcctctca tgaacccttc 7620
cccggacact gggcctatat cgctggattt gacgatatgg tcgaaattct ggcatccctg 7680
cagaagccca aaaagatctc actgaagggt tccgacggta agttctacat aatgatgtgc 7740
aagcctaagg atgacctcag aaaggactgc cgtctgatgg agttcaactc cctgattaac 7800
aaatgtctca gaaaggacgc tgagagccgt cgcagggagc tgcacattcg tacatacgca 7860
gtgatccctc tgaacgatga gtgtggcatc atagagtggg tcaataaacac tgcgggactc 7920
cgcccgattc tgacaaaact ctacaaagag aagggtgtct atatgacagg taaagagttg 7980
cgccaatgta tgctccctaa atccgctgcc ctctccgaga agttgaagggt tttcagagaa 8040
ttcctcctgc caaggcaccc accaattttc cacgaatggt ttctgcgcac attccccgac 8100
cctacgtcct ggtattcttc ccgctccgcc tactgtcgtt caactgcagt aatgagcatg 8160
gttggttaca tcctcggctc gggcgaccgc cacggagaga acatcctggt cgactccctg 8220
accggcgagt gcgtgcacgt ggatttcaat tgcttgttca ataagggtga aactttcgaa 8280
gtacctgaaa tagtgccttt ccgctgaca cataacatgg tcaatggcat gggaccaatg 8340
ggcacggaag gactgttcag aagagcctgc gaggtcacca tgcgcctgat gcgcatcag 8400
cgcgagccgc tgatgtcagt actcaagacg tttctgcatg accctctcgt ggagtggctc 8460
aagcccgtca aaggccatag caaagcgcct ctgaacgaga ctggagaggt agtgaacgag 8520
aaggctaaaa cgcacgtcct cgatatagaa cagaggctgc aaggtgtgat caagacaaga 8580
aatcgtgtca cgggtctgcc tctgtccatt gaaggccacg tccactacct gatccaggag 8640
gccacagacg aaaatctgct ctgccaaatg tacctgggat ggacaccata catgtaa 8697

<210> 2

<211> 2493

<212> DNA

5 <213> organismos sintéticos

<220>

<223> Codón optimizado de ATRIP que incluyen una marca STREP

<400> 2

ES 2 679 625 T3

atggccagct ggagccaccc tcagttcgaa aagagcgcgg gcctcgagac aagtttgtag 60
aaaaaagcag gctccgatta tgacattcca acgaccgaaa atctgtactt tcagggcatg 120
gctggtacct ctgccccagg tagcaagagg agatcagaac ctctgcacc aaggcccgg 180
ccacctcccg gtactggaca tccaccctct aagcgcgcca gaggetttag cgctgcccg 240
gcacctgac ctgatgaccc ttttgggtgt cacgggtgact ttacagcaga cgatctggag 300
gagctcgaca ctttggcgtc ccaggcactg tcacaatgcc ccgcagccgc tcgcgacggt 360
tcacccgacc acaaagtgca ccgtttgctc gacggaatgt ctaagaacct ctccggaaaa 420
aacagggaaa ccgtccctat caaagacaac ttcgagctgg aggtgttgca agcccagtac 480
aaagagctga aggagaagat gaaggtgatg gaggaagagg tcctgatcaa gaacggcgag 540
atcaagatte tgcgcgatte cctgcaccag acggaagcg tcctggaaga gcagaggcgt 600
tcccactttc tgctggagca ggaaaaaacg caggctctgt ccgacaagga gaaggagttc 660
agcaagaagc tgcaaagctt gcaaagcgaa ctccagttca aagatgctga aatgaatgaa 720
ctccgtacaa agctgcagac cagcgagaga gctaataagc tcgctgcacc gagtgtgtca 780
cacgtatccc cgcgcaagaa tccgagtgt gttatcaagc ctgaagcctg ttctccacaa 840
ttcggcaaaa catccttccc gacaaaggag tccttctccg ccaacatgtc tctgcctcac 900
ccttgtcaga ccgagtcagg ctacaaaccg ctggtcggta gagaggatag taagccccac 960
tctctgcgcg gagattccat aaagcaggag gaagcccaga agtccttcgt cgattcttgg 1020
cgtcaaagga gcaataccca gggttctatc ctcatnaact tgctcctgaa gcaacctttg 1080
atccccggct ctccctctc cctgtgtcat ctgctgtcca gctcttccga gtccccagct 1140
ggcacaccgc tgcaacctoc cggcttcggc tccactctcg cgggcatgtc aggactgagg 1200
acgaccggca gctatgacgg ttccttctct ctctccgctt tgcgcaagc gcagaacttg 1260
gcattcacgg gattgaacct ggttgctagg aacgagtgt cacgtgacgg agatccagcc 1320
gaaggtggac gcagagcctt tcctttgtgc caactgcccg gtgctgttca cttcttgcca 1380
ctggtgcagt tcttcatcgg tttgcaactgt caagctctgc aggatctggc ggccgctaaa 1440
agatccgggtg ctccgggtga ctccccact catagctcat gcgtctcttc cgggtgtggaa 1500
acgaatccgg aggatagtgt atgcattctg gagggtttct cagttaccgc gctctccatt 1560
ctgcagcacc tgggtgtcca ttcaggcgcc gttgtcagtc tcctgctgtc tggagtcgga 1620
gcggactcag ccgcgggtga gggtaaccgc tcctcgtcc atcgcctgtc tgacggcgac 1680
atgaccagcg ctttgcgtgg agtcgcagat gaccaaggtc agcatcccct cttgaagatg 1740

ES 2 679 625 T3

ctgctgcatc tgttggcatt ttctccgca gctactggtc acctccaagc cagcgtgttg 1800
 acccagtgtc tcaaagtgtc ggtcaaactg gcggagaaca caagttgcga cttcttgctt 1860
 cgcttccaat gcgtgttcca agtactccct aagtgtttgt caccagaaac accgctgcca 1920
 agtgtgctcc tggccgttga actgctgagt ctgctggctg accacgacca actggctccc 1980
 cagctgtgca gtcacagtga aggttgtctg ctgctcctgc tctacatgta catcacgtca 2040
 cgtcccagacc gtgtggcctt ggagactcaa tggttgcagc tggaacagga ggtcgtgtgg 2100
 ctctggcgca aactgggagt gcagagtcca ctgccaccag ttacaggaag caactgtcag 2160
 tgcaacgtag aggtggtgag agctctgaca gtcatgttgc atcgccaatg gctcactgta 2220
 cgcagggcag gcggtccacc ccgtaccgat caacagcgcc gcaccgtaag atgtctgcgc 2280
 gacactgttc tgctgctgca tggactgagc caaaaggaca aactgttcat gatgcaactgc 2340
 gtggaagtgc tgcaccagtt cgaccaagtc atgcccggcg tatccatgct catacgtgga 2400
 ctgcccgatg taactgactg cgaggaagct gccctggacg atctgtgtgc tgcggaaact 2460
 gacgtcgaag atcctgaggt tgaatgcggc taa 2493

<210> 3

<211> 2898

<212> PRT

5

<213> organismos sintéticos

<400> 3

Met Ala Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln
 1 5 10 15
 Pro Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His
 20 25 30
 Leu Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu
 35 40 45
 Leu Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val
 50 55 60
 Lys Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His
 65 70 75 80
 Asn Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu
 85 90 95
 Glu Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr
 100 105 110
 Ser Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro
 115 120 125
 Glu Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu
 130 135 140
 Asn Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu
 145 150 155 160
 Asp Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys
 165 170 175
 Leu Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys
 180 185 190
 Tyr Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln
 195 200 205
 Ala Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Gln Ile Thr
 210 215 220
 Ser Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Ser Asp Tyr Asp Ile Pro Thr Thr Glu

ES 2 679 625 T3

225					230					235				240
Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Lys	Met	Gly
				245					250				255	
Glu	His	Gly	Leu	Glu	Leu	Ala	Ser	Met	Ile	Pro	Ala	Leu	Arg	Glu
			260					265					270	Leu
Gly	Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Glu	Tyr	Asn	Thr	Val	Val	Gln	Lys	Pro
		275					280					285		Arg
Gln	Ile	Leu	Cys	Gln	Phe	Ile	Asp	Arg	Ile	Leu	Thr	Asp	Val	Asn
	290						295				300			Val
Val	Ala	Val	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Thr	Asp	Ser	Gln	Pro	Thr	Ser
	305				310					315				Val
Met	Leu	Leu	Asp	Phe	Ile	Gln	His	Ile	Met	Lys	Ser	Ser	Pro	Leu
				325					330					Met
Phe	Val	Asn	Val	Ser	Gly	Ser	His	Glu	Ala	Lys	Gly	Ser	Cys	Ile
			340					345					350	Glu
Phe	Ser	Asn	Trp	Ile	Ile	Thr	Arg	Leu	Leu	Arg	Ile	Ala	Ala	Thr
		355					360					365		Pro
Ser	Cys	His	Leu	Leu	His	Lys	Lys	Ile	Cys	Glu	Val	Ile	Cys	Ser
	370					375					380			Leu
Leu	Phe	Leu	Phe	Lys	Ser	Lys	Ser	Pro	Ala	Ile	Phe	Gly	Val	Leu
	385			390						395				Thr
Lys	Glu	Leu	Leu	Gln	Leu	Phe	Glu	Asp	Leu	Val	Tyr	Leu	His	Arg
				405					410					Arg
Asn	Val	Met	Gly	His	Ala	Val	Glu	Trp	Pro	Val	Val	Met	Ser	Arg
			420					425					430	Phe
Leu	Ser	Gln	Leu	Asp	Glu	His	Met	Gly	Tyr	Leu	Gln	Ser	Ala	Pro
		435					440						445	Leu
Gln	Leu	Met	Ser	Met	Gln	Asn	Leu	Glu	Phe	Ile	Glu	Val	Thr	Leu
	450					455					460			Leu
Met	Val	Leu	Thr	Arg	Ile	Ile	Ala	Ile	Val	Phe	Phe	Arg	Arg	Gln
	465				470				475					Glu
Leu	Leu	Leu	Trp	Gln	Ile	Gly	Cys	Val	Leu	Leu	Glu	Tyr	Gly	Ser
				485					490					Pro
Lys	Ile	Lys	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Phe	Leu	Thr	Glu	Leu	Phe	Gln
			500					505					510	Leu
Gly	Gly	Leu	Pro	Ala	Gln	Pro	Ala	Ser	Thr	Phe	Phe	Ser	Ser	Phe
		515					520					525		Leu
Glu	Leu	Leu	Lys	His	Leu	Val	Glu	Met	Asp	Thr	Asp	Gln	Leu	Lys
	530					535					540			Leu
Tyr	Glu	Glu	Pro	Leu	Ser	Lys	Leu	Ile	Lys	Thr	Leu	Phe	Pro	Phe
	545				550				555					Glu
Ala	Glu	Ala	Tyr	Arg	Asn	Ile	Glu	Pro	Val	Tyr	Leu	Asn	Met	Leu
				565					570					Leu
Glu	Lys	Leu	Cys	Val	Met	Phe	Glu	Asp	Gly	Val	Leu	Met	Arg	Leu
			580					585					590	Lys
Ser	Asp	Leu	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	Cys	His	Leu	Leu	Gln	Tyr	Phe
		595					600					605		Leu
Lys	Phe	Val	Pro	Ala	Gly	Tyr	Glu	Ser	Ala	Leu	Gln	Val	Arg	Lys
	610					615						620		Val
Tyr	Val	Arg	Asn	Ile	Cys	Lys	Ala	Leu	Leu	Asp	Val	Leu	Gly	Ile
	625				630					635				Glu
Val	Asp	Ala	Glu	Tyr	Leu	Leu	Gly	Pro	Leu	Tyr	Ala	Ala	Leu	Lys
				645					650					Met
Glu	Ser	Met	Glu	Ile	Ile	Glu	Glu	Ile	Gln	Cys	Gln	Thr	Gln	Gln
			660					665					670	Glu
Asn	Leu	Ser	Ser	Asn	Ser	Asp	Gly	Ile	Ser	Pro	Lys	Arg	Arg	Arg
		675					680					685		Leu
Ser	Ser	Ser	Leu	Asn	Pro	Ser	Lys	Arg	Ala	Pro	Lys	Gln	Thr	Glu
	690					695					700			Glu
Ile	Lys	His	Val	Asp	Met	Asn	Gln	Lys	Ser	Ile	Leu	Trp	Ser	Ala
	705				710					715				Leu
Lys	Gln	Lys	Ala	Glu	Ser	Leu	Gln	Ile	Ser	Leu	Glu	Tyr	Ser	Gly
				725					730					Leu

ES 2 679 625 T3

Lys Asn Pro Val Ile Glu Met Leu Glu Gly Ile Ala Val Val Leu Gln
 740 745 750
 Leu Thr Ala Leu Cys Thr Val His Cys Ser His Gln Asn Met Asn Cys
 755 760 765
 Arg Thr Phe Lys Asp Cys Gln His Lys Ser Lys Lys Lys Pro Ser Val
 770 775 780
 Val Ile Thr Trp Met Ser Leu Asp Phe Tyr Thr Lys Val Leu Lys Ser
 785 790 795 800
 Cys Arg Ser Leu Leu Glu Ser Val Gln Lys Leu Asp Leu Glu Ala Thr
 805 810 815
 Ile Asp Lys Val Val Lys Ile Tyr Asp Ala Leu Ile Tyr Met Gln Val
 820 825 830
 Asn Ser Ser Phe Glu Asp His Ile Leu Glu Asp Leu Cys Gly Met Leu
 835 840 845
 Ser Leu Pro Trp Ile Tyr Ser His Ser Asp Asp Gly Cys Leu Lys Leu
 850 855 860
 Thr Thr Phe Ala Ala Asn Leu Leu Thr Leu Ser Cys Arg Ile Ser Asp
 865 870 875 880
 Ser Tyr Ser Pro Gln Ala Gln Ser Arg Cys Val Phe Leu Leu Thr Leu
 885 890 895
 Phe Pro Arg Arg Ile Phe Leu Glu Trp Arg Thr Ala Val Tyr Asn Trp
 900 905 910
 Ala Leu Gln Ser Ser His Glu Val Ile Arg Ala Ser Cys Val Ser Gly
 915 920 925
 Phe Phe Ile Leu Leu Gln Gln Gln Asn Ser Cys Asn Arg Val Pro Lys
 930 935 940
 Ile Leu Ile Asp Lys Val Lys Asp Asp Ser Asp Ile Val Lys Lys Glu
 945 950 955 960
 Phe Ala Ser Ile Leu Gly Gln Leu Val Cys Thr Leu His Gly Met Phe
 965 970 975
 Tyr Leu Thr Ser Ser Leu Thr Glu Pro Phe Ser Glu His Gly His Val
 980 985 990
 Asp Leu Phe Cys Arg Asn Leu Lys Ala Thr Ser Gln His Glu Cys Ser
 995 1000 1005
 Ser Ser Gln Leu Lys Ala Ser Val Cys Lys Pro Phe Leu Phe Leu Leu
 1010 1015 1020
 Lys Lys Lys Ile Pro Ser Pro Val Lys Leu Ala Phe Ile Asp Asn Leu
 1025 1030 1035 1040
 His His Leu Cys Lys His Leu Asp Phe Arg Glu Asp Glu Thr Asp Val
 1045 1050 1055
 Lys Ala Val Leu Gly Thr Leu Leu Asn Leu Met Glu Asp Pro Asp Lys
 1060 1065 1070
 Asp Val Arg Val Ala Phe Ser Gly Asn Ile Lys His Ile Leu Glu Ser
 1075 1080 1085
 Leu Asp Ser Glu Asp Gly Phe Ile Lys Glu Leu Phe Val Leu Arg Met
 1090 1095 1100
 Lys Glu Ala Tyr Thr His Ala Gln Ile Ser Arg Asn Asn Glu Leu Lys
 1105 1110 1115 1120
 Asp Thr Leu Ile Leu Thr Thr Gly Asp Ile Gly Arg Ala Ala Lys Gly
 1125 1130 1135
 Asp Leu Val Pro Phe Ala Leu Leu His Leu Leu His Cys Leu Leu Ser
 1140 1145 1150
 Lys Ser Ala Ser Val Ser Gly Ala Ala Tyr Thr Glu Ile Arg Ala Leu
 1155 1160 1165
 Val Ala Ala Lys Ser Val Lys Leu Gln Ser Phe Phe Ser Gln Tyr Lys
 1170 1175 1180
 Lys Pro Ile Cys Gln Phe Leu Val Glu Ser Leu His Ser Ser Gln Met
 1185 1190 1195 1200
 Thr Ala Leu Pro Asn Thr Pro Cys Gln Asn Ala Asp Val Arg Lys Gln
 1205 1210 1215
 Asp Val Ala His Gln Arg Glu Met Ala Leu Asn Thr Leu Ser Glu Ile
 1220 1225 1230
 Ala Asn Val Phe Asp Phe Pro Asp Leu Asn Arg Phe Leu Thr Arg Thr

ES 2 679 625 T3

	1235		1240		1245
Leu	Gln Val	Leu Leu Pro	Asp Leu Ala Ala	Lys Ala Ser Pro	Ala Ala
	1250		1255		1260
Ser	Ala Leu	Ile Arg Thr	Leu Gly Lys Gln	Leu Asn Val Asn	Arg Arg
1265		1270		1275	1280
Glu	Ile Leu	Ile Asn Asn Phe	Lys Tyr Ile Phe	Ser His Leu Val	Cys Cys
		1285		1290	1295
Ser	Cys Ser	Lys Asp Glu	Leu Glu Arg Ala	Leu His Tyr Leu	Lys Asn
	1300		1305		1310
Glu	Thr Glu	Ile Glu Leu	Gly Ser Leu Leu	Arg Gln Asp Phe	Gln Gly
	1315		1320		1325
Leu	His Asn	Glu Leu Leu	Leu Arg Ile Gly	Glu His Tyr Gln	Gln Val
	1330		1335		1340
Phe	Asn Gly	Leu Ser Ile	Leu Ala Ser Phe	Ala Ser Ser Asp	Asp Pro
1345		1350		1355	1360
Tyr	Gln Gly	Pro Arg Asp	Ile Ile Ser Pro	Glu Leu Met Ala	Asp Tyr
		1365		1370	1375
Leu	Gln Pro	Lys Leu Leu	Gly Ile Leu Ala	Phe Phe Asn Met	Gln Leu
	1380		1385		1390
Leu	Ser Ser	Ser Val Gly	Ile Glu Asp Lys	Lys Met Ala Leu	Asn Ser
	1395		1400		1405
Leu	Met Ser	Leu Met Lys	Leu Met Gly Pro	Lys His Val Ser	Ser Val
	1410		1415		1420
Arg	Val Lys	Met Met Thr	Thr Leu Arg Thr	Gly Leu Arg Phe	Lys Asp
1425		1430		1435	1440
Asp	Phe Pro	Glu Leu Cys	Cys Arg Ala Trp	Asp Cys Phe Val	Arg Cys
		1445		1450	1455
Leu	Asp His	Ala Cys Leu	Gly Ser Leu Leu	Ser His Val Ile	Val Ala
	1460		1465		1470
Leu	Leu Pro	Leu Ile His	Ile Gln Pro Lys	Glu Thr Ala Ala	Ile Phe
	1475		1480		1485
His	Tyr Leu	Ile Ile Glu	Asn Arg Asp Ala	Val Gln Asp Phe	Leu His
	1490		1495		1500
Glu	Ile Tyr	Phe Leu Pro	Asp His Pro Glu	Leu Lys Lys Ile	Lys Ala
1505		1510		1515	1520
Val	Leu Gln	Glu Tyr Arg	Lys Glu Thr Ser	Glu Ser Thr Asp	Leu Gln
		1525		1530	1535
Thr	Thr Leu	Gln Leu Ser	Met Lys Ala Ile	Gln His Glu Asn	Val Asp
	1540		1545		1550
Val	Arg Ile	His Ala Leu	Thr Ser Leu Lys	Glu Thr Leu Tyr	Lys Asn
	1555		1560		1565
Gln	Glu Lys	Leu Ile Lys	Tyr Ala Thr Asp	Ser Glu Thr Val	Glu Pro
	1570		1575		1580
Ile	Ile Ser	Gln Leu Val	Thr Val Leu Leu	Lys Gly Cys Gln	Asp Ala
1585		1590		1595	1600
Asn	Ser Gln	Ala Arg Leu	Leu Cys Gly Glu	Cys Leu Gly Glu	Leu Gly
		1605		1610	1615
Ala	Ile Asp	Pro Gly Arg	Leu Asp Phe Ser	Thr Thr Glu Thr	Gln Gly
	1620		1625		1630
Lys	Asp Phe	Thr Phe Val	Thr Gly Val Glu	Asp Ser Ser Phe	Ala Tyr
	1635		1640		1645
Gly	Leu Leu	Met Glu Leu	Thr Arg Ala Tyr	Leu Ala Tyr Ala	Asp Asn
	1650		1655		1660
Ser	Arg Ala	Gln Asp Ser	Ala Ala Tyr Ala	Ile Gln Glu Leu	Leu Ser
1665		1670		1675	1680
Ile	Tyr Asp	Cys Arg Glu	Met Glu Thr Asn	Gly Pro Gly His	Gln Leu
		1685		1690	1695
Trp	Arg Arg	Phe Pro Glu	His Val Arg Glu	Ile Leu Glu Pro	His Leu
	1700		1705		1710
Asn	Thr Arg	Tyr Lys Ser	Ser Gln Lys Ser	Thr Asp Trp Ser	Gly Val
	1715		1720		1725
Lys	Lys Pro	Ile Tyr Leu	Ser Lys Leu Gly	Ser Asn Phe Ala	Glu Trp
	1730		1735		1740

ES 2 679 625 T3

Ser Ala Ser Trp Ala Gly Tyr Leu Ile Thr Lys Val Arg His Asp Leu
1745 1750 1755 1760
Ala Ser Lys Ile Phe Thr Cys Cys Ser Ile Met Met Lys His Asp Phe
1765 1770 1775
Lys Val Thr Ile Tyr Leu Leu Pro His Ile Leu Val Tyr Val Leu Leu
1780 1785 1790
Gly Cys Asn Gln Glu Asp Gln Gln Glu Val Tyr Ala Glu Ile Met Ala
1795 1800 1805
Val Leu Lys His Asp Asp Gln His Thr Ile Asn Thr Gln Asp Ile Ala
1810 1815 1820
Ser Asp Leu Cys Gln Leu Ser Thr Gln Thr Val Phe Ser Met Leu Asp
1825 1830 1835
His Leu Thr Gln Trp Ala Arg His Lys Phe Gln Ala Leu Lys Ala Glu
1845 1850 1855
Lys Cys Pro His Ser Lys Ser Asn Arg Asn Lys Val Asp Ser Met Val
1860 1865 1870
Ser Thr Val Asp Tyr Glu Asp Tyr Gln Ser Val Thr Arg Phe Leu Asp
1875 1880 1885
Leu Ile Pro Gln Asp Thr Leu Ala Val Ala Ser Phe Arg Ser Lys Ala
1890 1895 1900
Tyr Thr Arg Ala Val Met His Phe Glu Ser Phe Ile Thr Glu Lys Lys
1905 1910 1915
Gln Asn Ile Gln Glu His Leu Gly Phe Leu Gln Lys Leu Tyr Ala Ala
1925 1930 1935
Met His Glu Pro Asp Gly Val Ala Gly Val Ser Ala Ile Arg Lys Ala
1940 1945 1950
Glu Pro Ser Leu Lys Glu Gln Ile Leu Glu His Glu Ser Leu Gly Leu
1955 1960 1965
Leu Arg Asp Ala Thr Ala Cys Tyr Asp Arg Ala Ile Gln Leu Glu Pro
1970 1975 1980
Asp Gln Ile Ile His Tyr His Gly Val Val Lys Ser Met Leu Gly Leu
1985 1990 1995
Gly Gln Leu Ser Thr Val Ile Thr Gln Val Asn Gly Val His Ala Asn
2005 2010 2015
Arg Ser Glu Trp Thr Asp Glu Leu Asn Thr Tyr Arg Val Glu Ala Ala
2020 2025 2030
Trp Lys Leu Ser Gln Trp Asp Leu Val Glu Asn Tyr Leu Ala Ala Asp
2035 2040 2045
Gly Lys Ser Thr Thr Trp Ser Val Arg Leu Gly Gln Leu Leu Leu Ser
2050 2055 2060
Ala Lys Lys Arg Asp Ile Thr Ala Phe Tyr Asp Ser Leu Lys Leu Val
2065 2070 2075
Arg Ala Glu Gln Ile Val Pro Leu Ser Ala Ala Ser Phe Glu Arg Gly
2085 2090 2095
Ser Tyr Gln Arg Gly Tyr Glu Tyr Ile Val Arg Leu His Met Leu Cys
2100 2105 2110
Glu Leu Glu His Ser Ile Lys Pro Leu Phe Gln His Ser Pro Gly Asp
2115 2120 2125
Ser Ser Gln Glu Asp Ser Leu Asn Trp Val Ala Arg Leu Glu Met Thr
2130 2135 2140
Gln Asn Ser Tyr Arg Ala Lys Glu Pro Ile Leu Ala Leu Arg Arg Ala
2145 2150 2155
Leu Leu Ser Leu Asn Lys Arg Pro Asp Tyr Asn Glu Met Val Gly Glu
2165 2170 2175
Cys Trp Leu Gln Ser Ala Arg Val Ala Arg Lys Ala Gly His His Gln
2180 2185 2190
Thr Ala Tyr Asn Ala Leu Leu Asn Ala Gly Glu Ser Arg Leu Ala Glu
2195 2200 2205
Leu Tyr Val Glu Arg Ala Lys Trp Leu Trp Ser Lys Gly Asp Val His
2210 2215 2220
Gln Ala Leu Ile Val Leu Gln Lys Gly Val Glu Leu Cys Phe Pro Glu
2225 2230 2235
Asn Glu Thr Pro Pro Glu Gly Lys Asn Met Leu Ile His Gly Arg Ala

				2245					2250					2255	
Met	Leu	Leu	Val	Gly	Arg	Phe	Met	Glu	Glu	Thr	Ala	Asn	Phe	Glu	Ser
			2260					2265						2270	
Asn	Ala	Ile	Met	Lys	Lys	Tyr	Lys	Asp	Val	Thr	Ala	Cys	Leu	Pro	Glu
		2275					2280					2285			
Trp	Glu	Asp	Gly	His	Phe	Tyr	Leu	Ala	Lys	Tyr	Tyr	Asp	Lys	Leu	Met
	2290					2295					2300				
Pro	Met	Val	Thr	Asp	Asn	Lys	Met	Glu	Lys	Gln	Gly	Asp	Leu	Ile	Arg
2305					2310					2315					2320
Tyr	Ile	Val	Leu	His	Phe	Gly	Arg	Ser	Leu	Gln	Tyr	Gly	Asn	Gln	Phe
				2325					2330						2335
Ile	Tyr	Gln	Ser	Met	Pro	Arg	Met	Leu	Thr	Leu	Trp	Leu	Asp	Tyr	Gly
			2340					2345					2350		
Thr	Lys	Ala	Tyr	Glu	Trp	Glu	Lys	Ala	Gly	Arg	Ser	Asp	Arg	Val	Gln
		2355					2360					2365			
Met	Arg	Asn	Asp	Leu	Gly	Lys	Ile	Asn	Lys	Val	Ile	Thr	Glu	His	Thr
	2370					2375					2380				
Asn	Tyr	Leu	Ala	Pro	Tyr	Gln	Phe	Leu	Thr	Ala	Phe	Ser	Gln	Leu	Ile
2385					2390					2395					2400
Ser	Arg	Ile	Cys	His	Ser	His	Asp	Glu	Val	Phe	Val	Val	Leu	Met	Glu
				2405					2410						2415
Ile	Ile	Ala	Lys	Val	Phe	Leu	Ala	Tyr	Pro	Gln	Gln	Ala	Met	Trp	Met
			2420					2425					2430		
Met	Thr	Ala	Val	Ser	Lys	Ser	Ser	Tyr	Pro	Met	Arg	Val	Asn	Arg	Cys
		2435					2440						2445		
Lys	Glu	Ile	Leu	Asn	Lys	Ala	Ile	His	Met	Lys	Lys	Ser	Leu	Glu	Lys
	2450					2455					2460				
Phe	Val	Gly	Asp	Ala	Thr	Arg	Leu	Thr	Asp	Lys	Leu	Leu	Glu	Leu	Cys
2465					2470					2475					2480
Asn	Lys	Pro	Val	Asp	Gly	Ser	Ser	Ser	Thr	Leu	Ser	Met	Ser	Thr	His
				2485					2490						2495
Phe	Lys	Met	Leu	Lys	Lys	Leu	Val	Glu	Glu	Ala	Thr	Phe	Ser	Glu	Ile
			2500					2505						2510	
Leu	Ile	Pro	Leu	Gln	Ser	Val	Met	Ile	Pro	Thr	Leu	Pro	Ser	Ile	Leu
	2515						2520							2525	
Gly	Thr	His	Ala	Asn	His	Ala	Ser	His	Glu	Pro	Phe	Pro	Gly	His	Trp
	2530					2535					2540				
Ala	Tyr	Ile	Ala	Gly	Phe	Asp	Asp	Met	Val	Glu	Ile	Leu	Ala	Ser	Leu
2545					2550					2555					2560
Gln	Lys	Pro	Lys	Lys	Ile	Ser	Leu	Lys	Gly	Ser	Asp	Gly	Lys	Phe	Tyr
				2565					2570						2575
Ile	Met	Met	Cys	Lys	Pro	Lys	Asp	Asp	Leu	Arg	Lys	Asp	Cys	Arg	Leu
			2580				2585						2590		
Met	Glu	Phe	Asn	Ser	Leu	Ile	Asn	Lys	Cys	Leu	Arg	Lys	Asp	Ala	Glu
	2595						2600						2605		
Ser	Arg	Arg	Arg	Glu	Leu	His	Ile	Arg	Thr	Tyr	Ala	Val	Ile	Pro	Leu
	2610					2615					2620				
Asn	Asp	Glu	Cys	Gly	Ile	Ile	Glu	Trp	Val	Asn	Asn	Thr	Ala	Gly	Leu
2625					2630					2635					2640
Arg	Pro	Ile	Leu	Thr	Lys	Leu	Tyr	Lys	Glu	Lys	Gly	Val	Tyr	Met	Thr
				2645					2650					2655	
Gly	Lys	Glu	Leu	Arg	Gln	Cys	Met	Leu	Pro	Lys	Ser	Ala	Ala	Leu	Ser
			2660					2665					2670		
Glu	Lys	Leu	Lys	Val	Phe	Arg	Glu	Phe	Leu	Leu	Pro	Arg	His	Pro	Pro
		2675					2680					2685			
Ile	Phe	His	Glu	Trp	Phe	Leu	Arg	Thr	Phe	Pro	Asp	Pro	Thr	Ser	Trp
	2690					2695					2700				
Tyr	Ser	Ser	Arg	Ser	Ala	Tyr	Cys	Arg	Ser	Thr	Ala	Val	Met	Ser	Met
2705					2710					2715					2720
Val	Gly	Tyr	Ile	Leu	Gly	Leu	Gly	Asp	Arg	His	Gly	Glu	Asn	Ile	Leu
				2725					2730						2735
Phe	Asp	Ser	Leu	Thr	Gly	Glu	Cys	Val	His	Val	Asp	Phe	Asn	Cys	Leu
			2740					2745						2750	

ES 2 679 625 T3

Phe Asn Lys Gly Glu Thr Phe Glu Val Pro Glu Ile Val Pro Phe Arg
 2755 2760 2765
 Leu Thr His Asn Met Val Asn Gly Met Gly Pro Met Gly Thr Glu Gly
 2770 2775 2780
 Leu Phe Arg Arg Ala Cys Glu Val Thr Met Arg Leu Met Arg Asp Gln
 2785 2790 2795 2800
 Arg Glu Pro Leu Met Ser Val Leu Lys Thr Phe Leu His Asp Pro Leu
 2805 2810 2815
 Val Glu Trp Ser Lys Pro Val Lys Gly His Ser Lys Ala Pro Leu Asn
 2820 2825 2830
 Glu Thr Gly Glu Val Val Asn Glu Lys Ala Lys Thr His Val Leu Asp
 2835 2840 2845
 Ile Glu Gln Arg Leu Gln Gly Val Ile Lys Thr Arg Asn Arg Val Thr
 2850 2855 2860
 Gly Leu Pro Leu Ser Ile Glu Gly His Val His Tyr Leu Ile Gln Glu
 2865 2870 2875 2880
 Ala Thr Asp Glu Asn Leu Leu Cys Gln Met Tyr Leu Gly Trp Thr Pro
 2885 2890 2895
 Tyr Met

<210> 4
 <211> 830
 <212> PRT
 <213> organismos sintéticos
 <400> 4

5

ES 2 679 625 T3

Met	Ala	Ser	Trp	Ser	His	Pro	Gln	Phe	Glu	Lys	Ser	Ala	Gly	Leu	Glu
1			5						10					15	
Thr	Ser	Leu	Tyr	Lys	Lys	Ala	Gly	Ser	Asp	Tyr	Asp	Ile	Pro	Thr	Thr
			20					25					30		
Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Met	Ala	Gly	Thr	Ser	Ala	Pro	Gly	Ser
	35						40					45			
Lys	Arg	Arg	Ser	Glu	Pro	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Gly	Pro	Pro	Pro	Gly
	50					55					60				
Thr	Gly	His	Pro	Pro	Ser	Lys	Arg	Ala	Arg	Gly	Phe	Ser	Ala	Ala	Ala
65					70					75					80
Ala	Pro	Asp	Pro	Asp	Asp	Pro	Phe	Gly	Ala	His	Gly	Asp	Phe	Thr	Ala
				85					90					95	
Asp	Asp	Leu	Glu	Glu	Leu	Asp	Thr	Leu	Ala	Ser	Gln	Ala	Leu	Ser	Gln
			100					105					110		
Cys	Pro	Ala	Ala	Ala	Arg	Asp	Val	Ser	Ser	Asp	His	Lys	Val	His	Arg
	115						120					125			
Leu	Leu	Asp	Gly	Met	Ser	Lys	Asn	Pro	Ser	Gly	Lys	Asn	Arg	Glu	Thr
	130					135					140				
Val	Pro	Ile	Lys	Asp	Asn	Phe	Glu	Leu	Glu	Val	Leu	Gln	Ala	Gln	Tyr
145					150					155					160
Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Lys	Met	Lys	Val	Met	Glu	Glu	Glu	Val	Leu	Ile
				165					170					175	
Lys	Asn	Gly	Glu	Ile	Lys	Ile	Leu	Arg	Asp	Ser	Leu	His	Gln	Thr	Glu
			180					185					190		
Ser	Val	Leu	Glu	Glu	Gln	Arg	Arg	Ser	His	Phe	Leu	Leu	Glu	Gln	Glu
	195						200					205			
Lys	Thr	Gln	Ala	Leu	Ser	Asp	Lys	Glu	Lys	Glu	Phe	Ser	Lys	Lys	Leu
	210					215					220				
Gln	Ser	Leu	Gln	Ser	Glu	Leu	Gln	Phe	Lys	Asp	Ala	Glu	Met	Asn	Glu
225					230					235					240
Leu	Arg	Thr	Lys	Leu	Gln	Thr	Ser	Glu	Arg	Ala	Asn	Lys	Leu	Ala	Ala
				245					250					255	
Pro	Ser	Val	Ser	His	Val	Ser	Pro	Arg	Lys	Asn	Pro	Ser	Val	Val	Ile
		260						265					270		
Lys	Pro	Glu	Ala	Cys	Ser	Pro	Gln	Phe	Gly	Lys	Thr	Ser	Phe	Pro	Thr
		275					280						285		

ES 2 679 625 T3

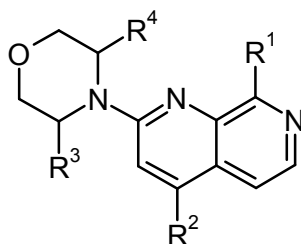
Lys Glu Ser Phe Ser Ala Asn Met Ser Leu Pro His Pro Cys Gln Thr
 290 295 300
 Glu Ser Gly Tyr Lys Pro Leu Val Gly Arg Glu Asp Ser Lys Pro His
 305 310 315 320
 Ser Leu Arg Gly Asp Ser Ile Lys Gln Glu Glu Ala Gln Lys Ser Phe
 325 330 335
 Val Asp Ser Trp Arg Gln Arg Ser Asn Thr Gln Gly Ser Ile Leu Ile
 340 345 350
 Asn Leu Leu Leu Lys Gln Pro Leu Ile Pro Gly Ser Ser Leu Ser Leu
 355 360 365
 Cys His Leu Leu Ser Ser Ser Ser Glu Ser Pro Ala Gly Thr Pro Leu
 370 375 380
 Gln Pro Pro Gly Phe Gly Ser Thr Leu Ala Gly Met Ser Gly Leu Arg
 385 390 395 400
 Thr Thr Gly Ser Tyr Asp Gly Ser Phe Ser Leu Ser Ala Leu Arg Glu
 405 410 415
 Ala Gln Asn Leu Ala Phe Thr Gly Leu Asn Leu Val Ala Arg Asn Glu
 420 425 430
 Cys Ser Arg Asp Gly Asp Pro Ala Glu Gly Gly Arg Arg Ala Phe Pro
 435 440 445
 Leu Cys Gln Leu Pro Gly Ala Val His Phe Leu Pro Leu Val Gln Phe
 450 455 460
 Phe Ile Gly Leu His Cys Gln Ala Leu Gln Asp Leu Ala Ala Ala Lys
 465 470 475 480
 Arg Ser Gly Ala Pro Gly Asp Ser Pro Thr His Ser Ser Cys Val Ser
 485 490 495
 Ser Gly Val Glu Thr Asn Pro Glu Asp Ser Val Cys Ile Leu Glu Gly
 500 505 510
 Phe Ser Val Thr Ala Leu Ser Ile Leu Gln His Leu Val Cys His Ser
 515 520 525
 Gly Ala Val Val Ser Leu Leu Leu Ser Gly Val Gly Ala Asp Ser Ala
 530 535 540
 Ala Gly Glu Gly Asn Arg Ser Leu Val His Arg Leu Ser Asp Gly Asp
 545 550 555 560
 Met Thr Ser Ala Leu Arg Gly Val Ala Asp Asp Gln Gly Gln His Pro
 565 570 575
 Leu Leu Lys Met Leu Leu His Leu Leu Ala Phe Ser Ser Ala Ala Thr
 580 585 590
 Gly His Leu Gln Ala Ser Val Leu Thr Gln Cys Leu Lys Val Leu Val
 595 600 605
 Lys Leu Ala Glu Asn Thr Ser Cys Asp Phe Leu Pro Arg Phe Gln Cys
 610 615 620
 Val Phe Gln Val Leu Pro Lys Cys Leu Ser Pro Glu Thr Pro Leu Pro
 625 630 635 640
 Ser Val Leu Leu Ala Val Glu Leu Leu Ser Leu Leu Ala Asp His Asp
 645 650 655
 Gln Leu Ala Pro Gln Leu Cys Ser His Ser Glu Gly Cys Leu Leu Leu
 660 665 670
 Leu Leu Tyr Met Tyr Ile Thr Ser Arg Pro Asp Arg Val Ala Leu Glu
 675 680 685
 Thr Gln Trp Leu Gln Leu Glu Gln Glu Val Val Trp Leu Leu Ala Lys
 690 695 700
 Leu Gly Val Gln Ser Pro Leu Pro Pro Val Thr Gly Ser Asn Cys Gln
 705 710 715 720
 Cys Asn Val Glu Val Val Arg Ala Leu Thr Val Met Leu His Arg Gln
 725 730 735
 Trp Leu Thr Val Arg Arg Ala Gly Gly Pro Pro Arg Thr Asp Gln Gln
 740 745 750
 Arg Arg Thr Val Arg Cys Leu Arg Asp Thr Val Leu Leu Leu His Gly
 755 760 765
 Leu Ser Gln Lys Asp Lys Leu Phe Met Met His Cys Val Glu Val Leu
 770 775 780
 His Gln Phe Asp Gln Val Met Pro Gly Val Ser Met Leu Ile Arg Gly

ES 2 679 625 T3

785					790					795					800
Leu	Pro	Asp	Val	Thr	Asp	Cys	Glu	Glu	Ala	Ala	Leu	Asp	Asp	Leu	Cys
				805					810					815	
Ala	Ala	Glu	Thr	Asp	Val	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Glu	Cys	Gly		
			820					825					830		

REIVINDICACIONES

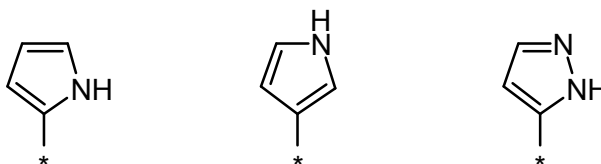
1. Un compuesto de fórmula general (I)



(I)

en la que:

5 R^1 representa un grupo seleccionado entre:



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

10 R^2 representa hidrógeno, halógeno, $-NR^7R^8$, CN, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heterocicloalcoxi de entre 3 a 10 miembros, alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$ o $-(PO)(R^{10})_2$,

15 en el que cada alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heterocicloalcoxi de entre 3 a 10 miembros, alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente uno de otro, con halógeno, OH, $-NR^7R^8$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo, haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros, fenilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $NR^8(CO)OR^7$, $-NR^8(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$ o con un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, con alquilo C_1-C_4 ;

20 en el que cada heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente uno de otro, con alquilo C_1-C_4 ;

R^3 , R^4 representan, en forma independiente uno de otro, hidrógeno o metilo;

25 R^7 , R^8 representan, en forma independiente uno de otro, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con halógeno; o

R^7 y R^8 juntos representan un grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente uno de otro, con un sustituyente seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , donde dicho grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S;

30 R^9 representa alquilo C_1-C_4 o fenilo, en el que cada alquilo C_1-C_4 o fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente uno de otro, con R^{13} ;

R^{10} representa alquilo C_1-C_4 ; o

35 R^9 y R^{10} juntos, en el caso de ser un grupo $-N=(SO)R^9R^{10}$, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 5 a 8 miembros;

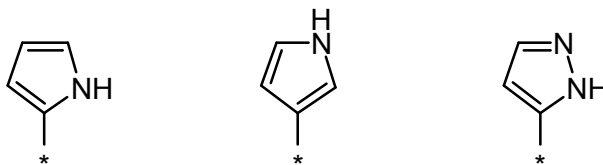
R^{11} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$ o CN;

R^{12} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^{13} representa halógeno, OH, $-NR^7R^8$, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-(CO)OR^7$ o $-(CO)NR^7R^8$;

40 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 representa un grupo seleccionado entre:



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa hidrógeno, halógeno, $-NR^7R^8$, CN, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heterocicloalcoxi de entre 3 a 10 miembros, alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$ o $-(PO)(R^{10})_2$,

en el que cada alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heterocicloalcoxi de entre 3 a 10 miembros, alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente uno de otro, con halógeno, OH, $-NR^7R^8$, alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros, heterocicloalqueno de entre 4 y 6 miembros, fenilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $-NR^8(CO)OR^7$, $-NR^8(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$ o con un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, con alquilo C_1-C_4 ;

en el que cada heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente uno de otro, con alquilo C_1-C_4 ;

R^3 , R^4 representan, en forma independiente uno de otro, hidrógeno o metilo;

R^7 , R^8 representan, en forma independiente uno de otro, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; o

R^7 y R^8 juntos representan un grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente uno de otro, con un sustituyente seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , donde dicho grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S;

R^9 representa alquilo C_1-C_4 o fenilo, en el que cada alquilo C_1-C_4 o fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente uno de otro, con R^{13} ;

R^{10} representa alquilo C_1-C_4 ; o

R^9 y R^{10} juntos, en el caso de ser un grupo $-N=(SO)R^9R^{10}$, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 5 a 8 miembros;

R^{11} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$ o CN;

R^{12} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^{13} representa halógeno, OH, $-NR^7R^8$, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-(CO)OR^7$ o $-(CO)NR^7R^8$.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo de:

4-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2H-pirazol-3-il]-[1,7]-naftiridin-4-il]fenil-N-etoxicarbonil-S-metilsulfoximida

4-[(2-(morfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-S-metilsulfoximida

4-[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

4-[4-(N,S-dimetilsulfonimidoil)fenil]-2-[morfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

4-[4-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

4-(4-metanosulfonyl)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]-naftiridina

clorhidrato de 4-(2-metanosulfonyl)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}fosfonato de dimetilo

4-isopropenil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

2-(morfolin-4-il)-4-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

4-[4-(S-etilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

3-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-N-etoxicarbonil-S-metilsulfoximida

4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

4-(3-metanosulfonyl)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

4-[5-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,7-naftiridina

4-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

3-[(2-(morfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-S-metilsulfoximida

clorhidrato de 4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

4-[2-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2(1H)-ona

5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2(1H)-ona

4-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

2-(morfolin-4-il)-4-{4-[S-(propan-2-il)sulfonimidoil]fenil}-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

4-(4-metanosulfonyl)fenil]-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-4-fenil-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

- 4-(3-metanosulfonilfenil)-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina
 4-ciclopropil-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]-naftiridina
 4-[2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-S-metilsulfoximida
 3-[2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-S-metilsulfoximida
 5 4-metanosulfonil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(metilsulfonil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo
 2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo
 2-morfolin-4-il-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carboxamida
 10 4-metanosulfonilmetil-2-morfolin-4-il-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina
 [2-(morfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]metanol
 4-(1-metanosulfonilciclopropil)-2-(morfolin-4-il)-8-(2H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina
 4-isopropoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)-8-(1H-pirrol-2-il)-1,7-naftiridina
 15 4-[3-(S-metilsulfonimidol)propoxi]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-etoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina
 4-metoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina
 2-metil-1-[[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]oxi]propan-2-ol
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)-1,7-naftiridina
 20 3-[[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]oxi]dihidrofuran-2(3H)-ona
 4-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metoxi]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metoxi]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-benciloxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina
 4-isopropoxi-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina
 25 [4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butil]carbamato de *terc*-butilo
 4-metoxi-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina
 [3-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propil]carbamato de *terc*-butilo
 2-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)etanamina
 [2-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)etil]carbamato de *terc*-butilo
 30 4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butan-1-amina
 2-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-4-isopropoxi-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-4-isopropoxi-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,7-naftiridina
 clorhidrato de 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina
 35 4-cloro-2-morfolin-4-il-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(metilsulfonil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-óxido de N-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1,4λ⁴-oxatíen-4-imina
 4-[[dimetil(oxido)-X⁶-sulfanilideno]amino]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(piperazin-1-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 40 4-isopropoxi-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)-8-(1H-pirrol-3-il)-1,7-naftiridina
 4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina
 45 4-(2,3-difluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-[2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-fluoro-2-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina
 4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 50 4-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-[4-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-[2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 55 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
 (1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piperidin-4-il)metanol
 N-ciclopropil-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
 4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 60 N-(4-fluorofenil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(6-metilpiridin-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2-fluoropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 65 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

- 4-(6-fluoropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
5 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metil-2-tienil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(5-metil-2-tienil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metil-3-tienil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-(3-cloro-2-tienil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
10 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(2-metil-3-tienil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-1,7-naftiridina
4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
15 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,7-naftiridina
4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metilpiperidin-1-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
20 4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-[2-metil-6-(metilsulfanil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-[2-metil-6-(S-metilsulfonimidol)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-propil-1H-pirazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
25 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-a]imidazol-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-[1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
5-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,2-tiazol-5-il)-1,7-naftiridina
N,N-dimetil-2-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina
30 4-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo
4-[[dietil(oxido)-λ⁶-sulfanilideno]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de isobutilo
35 2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}propan-2-ol
3-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}pentan-3-ol
4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
5-fluoro-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina
4-[2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
40 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-5-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-[3-(metoximetil)-5-metil-1,2-oxazol-4-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
45 1-óxido de N-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}tetrahidro-1H-1λ⁴-tiefen-1-imina
4-[[[4-fluorofenil](metil)oxido-λ⁶-sulfanilideno]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina,
mezcla de 2 diaestereoisómeros
4-[[[2-fluorofenil](metil)oxido-λ⁶-sulfanilideno]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina,
mezcla de 2 diaestereoisómeros
50 4-[[[R](2-fluorofenil)(metil)oxido-λ⁶-sulfanilideno]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-
naftiridina, diastereoisómero
4-[[[S](2-fluorofenil)(metil)oxido-λ⁶-sulfanilideno]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-
naftiridina, diastereoisómero
4-(dimetilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-(dietilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
55 isobutil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-(1-isobutil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-[5-fluoro-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
60 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-[2-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-[4-(isopropilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-(6-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
4-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
65 1-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}prolinamida
3-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2-amina

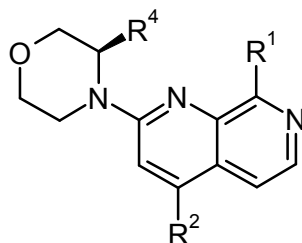
- 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina
 1-metil-4-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperazin-2-ona
 4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 5 2-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirazol-1-il)etanol
 2-metil-1-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol
 4-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(6-metilpiridin-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 10 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metilpiridin-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 N-(2-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil)acetamida
 3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-ol
 2-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fenil)propan-2-ol
 4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 15 4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-[(trans)-2-metilciclopropil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(difluorometoxi)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]propan-2-ol
 2-(morfolin-4-il)-4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 20 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(pirrolidin-1-il)-1,7-naftiridina
 4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperazin-2-ona
 4-(dimetilfosforil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-[(trans)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-[(cis)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 25 1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-3-(trifluorometil)azetidina-3-ol
 hidrogeno{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}fosfonato de metilo
 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[(3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il]-1,7-naftiridina
 4-(3-metoxi-3-metilazetidina-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 30 2-(morfolin-4-il)-4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfanil)metil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 N,N-dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2-amina
 4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 1-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]ciclohexanol
 35 2-fluoro-6-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina
 (metil{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}oxido-λ⁶-sulfanilideno)cianamida
 1-etil-3-(metil{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}oxido-λ⁶-sulfanilideno)urea
 3-[(2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]oxi)propan-1-amina
 4-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 40 4-etilsulfonil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-4-[propan-2-ilsulfonil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[3-(metilsulfonil)propoxi]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-4-(fenilsulfonil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-ilsulfonil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 45 4-(etilsulfonil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-4-(fenilsulfonil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(metilsulfonil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 50 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4,8-di(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 N,N-dimetil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
 2-(morfolin-4-il)-4-(fenilsulfanil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-N-(propan-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
 4-(etilsulfanil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 55 2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-ilsulfanil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1H-pirrol-2-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1H-pirrol-3-il)-1,7-naftiridina
 4-[(4-metoxifenil)sulfanil]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 60 1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]pirrolidin-2-ona
 4-(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperidin-2-ona
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(2-metilpiridin-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 65 4-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(piridin-4-il)-1,7-naftiridina

- 4-[(4-metoxifenil)sulfanil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-[3-fluoro-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1,3-oxazinan-2-ona
 5 3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona
 4-(3-metoxipiridin-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2,6-difluoropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(3-fluoropiridin-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 10 4-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(5-metiltiofen-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(3-metoxitiofen-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 15 4-(2-clorotiofen-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(isoquinolin-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(5-clorotiofen-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metiltiofen-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 20 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-metilpiperidin-3-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,7-naftiridina
 25 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-1,7-naftiridina
 4-(4,6-difluoropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 30 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(piperidin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1,7-naftiridina
 4-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 35 4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(4-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirazol-1-il)etanol
 40 4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 45 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1H-pirazol-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1,3-oxazol-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 50 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1,7-naftiridina
 4-[[[2-metoxietil](metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-[[[4-bromofenil](oxido)propan-2-il- λ^6 -sulfanilideno]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-
 55 naftiridina
 2-(metil-N-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}sulfonimidoil)fenol
 4-[[[4-bromofenil](metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-[[ferc-butil](metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]amino]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 ácido fórmico - 4-óxido de N-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1,4 λ^4 -oxatian-4-imina (1:1)
 60 1-óxido de N-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]hexahidro-1 λ^4 -tiopiran-1-imina
 3-metil-2-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]butan-2-ol
 1-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol
 3,3-dimetil-2-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]butan-2-ol
 2-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]hexan-2-ol
 65 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-3-il)-1,7-naftiridin-4-carboxamida
 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoksi)-1,7-naftiridina
 N,N-dimetil-3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida
 {4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}(piperidin-1-il)metanona
 N,N-dimetil-2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida
 5 N-ciclopropil-4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida
 4-(4-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(1H-indol-6-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(1H-indol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida
 10 4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida
 N-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida
 4-(3-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 15 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,7-naftiridina
 4-(3-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 N-{3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}acetamida
 20 4-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(3,5-dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(3-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(4-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(furan-2-ilmetil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 25 2,6-dimetil-4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenol
 4-(2,3-dimetilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 {3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}metanol
 4-(4-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(4-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 30 4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2,3-dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 N,N-dimetil-3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina
 35 N,N-dimetil-2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina
 N-[2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil]metanosulfonamida
 N-[4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil]metanosulfonamida
 N,N-dimetil-4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida
 2-(morfolin-4-il)-4-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 40 4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenol
 4-(2-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 {3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}(piperidin-1-il)metanona
 2-(morfolin-4-il)-4-[4-(propan-2-il)fenil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 N-ciclopropil-3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida
 45 4-(bifenil-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2,4-dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2,5-dimetilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina
 50 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1,7-naftiridina
 3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenol
 4-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2,4-difluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 55 4-(2,3-difluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2,6-dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina
 4-(3,5-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(bifenil-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 60 4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(1-benzotiofen-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(quinolin-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(piridin-3-il)-1,7-naftiridina
 65 4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(5-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

- 4-(5-metoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(quinolin-3-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-4-[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2-cloropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 5 4-(6-cloropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 {5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]tiofen-2-il}metanol
 4-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 10 4-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(isoquinolin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(3-cloropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2,6-difluoropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 15 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 5-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo
 2-(morfolin-4-il)-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(4-metiltiofen-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tiofen-2-il)-1,7-naftiridina
 20 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tiofen-3-il)-1,7-naftiridina
 4-(3-metiltiofen-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2-cloro-5-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(4-metoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 25 5-metil-2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo
 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(quinolin-8-il)-1,7-naftiridina
 4-(5-metiltiofen-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 30 4-(6-etoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(2-etoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(quinolin-6-il)-1,7-naftiridina
 4-(2-clorotiofen-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2-amina
 35 2-(morfolin-4-il)-4-(1H-pirazol-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(6-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2-ol
 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 40 4-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(3-clorotiofen-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-[2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 N-ciclopropil-5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]pirimidin-2-amina
 45 4-(isoquinolin-5-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 N-metil-5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2-carboxamida
 N-*terc*-butil-5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-3-carboxamida
 4-[5-(metilsulfanil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1,7-naftiridina
 50 3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2-amina
 4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo
 4-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-4-[2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(5-cloro-6-etoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 55 4-(1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-4-(piperidin-1-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperidin-4-ol
 N-metil-2-(morfolin-4-il)-N-fenil-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
 {1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]pirrolidin-2-il}metanol
 60 N-metil-2-(morfolin-4-il)-N-propil-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
 4-(azepan-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(3-metilpiperidin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(4-metilpiperidin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperidin-3-carboxamida
 65 4-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

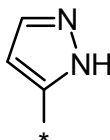
- 4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-il]-1,7-naftiridina
 1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-prolinato de *tert*-butilo
 5 N-metil-N-(2-metilpropil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
 N-(3-fluorofenil)-N-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
 4-(1,1-dioxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 N-(2-fluorofenil)-N-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
 10 1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-prolinamida
 {1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperidin-4-il}metanol
 4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 N-(4-fluorofenil)-N-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
 N-metil-1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-prolinamida
 15 4-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
 N-ciclopropil-N-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
 N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
 {1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperidin-3-il}metanol
 20 4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 de fórmula general (Ib)



(Ib)

en la que

R¹ representa:



- 25 en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;
 R² representa hidrógeno, halógeno, -NR⁷R⁸, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heterocicloalcoxi de entre 3 a 10 miembros, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -(SO)R⁹, -SR⁹, -(SO₂)NR⁷R⁸, -NR⁷(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -N=(SO)R⁹R¹⁰, -SiR¹⁰R¹¹R¹², -(PO)(OR⁷)₂, -(PO)(OR⁷)R¹⁰ o -(PO)(R¹⁰)₂,
 30 en el que cada alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heterocicloalcoxi de entre 3 a 10 miembros, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente uno de otro, con halógeno, OH, -NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros, fenilo, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸, -NR⁷(CO)R¹⁰, NR⁸(CO)OR⁷, -NR⁸(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -(SO)R⁹, -SR⁹, -(SO₂)NR⁷R⁸, -NR⁷(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -N=(SO)R⁹R¹⁰, -(PO)(OR⁷)₂, -(PO)(OR⁷)R¹⁰, -(PO)(R¹⁰)₂ o con un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, con alquilo C₁-C₄;
 35 en el que cada heterocicloalqueno de entre 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente uno de otro, con alquilo C₁-C₄;
 R³, R⁴ representan, en forma independiente uno de otro, hidrógeno o metilo;
 40 R⁷, R⁸ representan, en forma independiente uno de otro, hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con halógeno; o
 R⁷ y R⁸ juntos representan un grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente uno de otro, con un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, donde dicho grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S;
 45

R⁹ representa alquilo C₁-C₄ o fenilo, en el que cada alquilo C₁-C₄ o fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente uno de otro, con R¹³;

R¹⁰ representa alquilo C₁-C₄; o

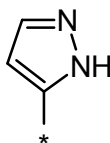
5 R⁹ y R¹⁰ juntos, en el caso de ser un grupo -N=(SO)R⁹R¹⁰, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 5 a 8 miembros;

R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸ o CN;

R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹³ representa halógeno, OH, -NR⁷R⁸, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -(CO)OR⁷ o -(CO)NR⁷R⁸.

10 5. El compuesto de fórmula general (Ib) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R¹ representa:



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

15 R² representa hidrógeno, halógeno, -NR⁷R⁸, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, heterocicloalcoxi de entre 3 a 10 miembros, alquenilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, heterocicloalquenilo de entre 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo, -(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -(SO)R⁹, -SR⁹, -N=(SO)R⁹R¹⁰, -(PO)(OR⁷)₂, -(PO)(OR⁷)R¹⁰, -(PO)(R¹⁰)₂,

20 en el que cada alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 10 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente uno de otro, con halógeno, OH, amino, -NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de entre 3 a 6 miembros, fenilo, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸, -NR⁷(CO)R¹⁰, -NR⁸(CO)OR⁷, -(SO₂)R⁹, -SR⁹, -NR⁷(SO₂)R⁹, -(SO)=NR¹¹R¹⁰, -(PO)(OR⁷)₂, -(PO)(OR⁷)R¹⁰, o con un grupo heteroarilo;

25 en el que cada heterocicloalquenilo de entre 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente uno de otro, con metilo;

R⁴ representa hidrógeno o metilo;

R⁷, R⁸ representan, en forma independiente uno de otro, hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con halógeno;

30 R⁹ representa alquilo C₁-C₄ o fenilo, en el que cada alquilo C₁-C₄ o fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente uno de otro, con R¹³;

R¹⁰ representa alquilo C₁-C₄; o

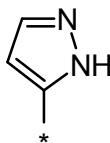
R⁹ y R¹⁰ juntos, en el caso de ser un grupo -N=(SO)R⁹R¹⁰, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 5 a 8 miembros;

35 R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸ o CN;

R¹³ representa halógeno, OH o alcoxi C₁-C₆.

6. El compuesto de fórmula general (Ib) de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, en el que

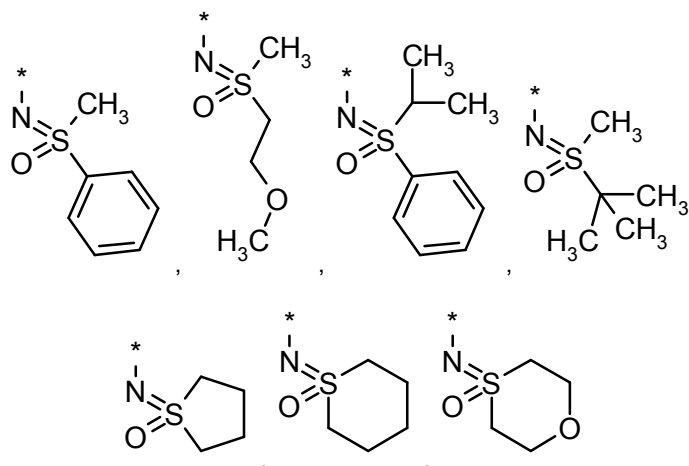
R¹ representa:



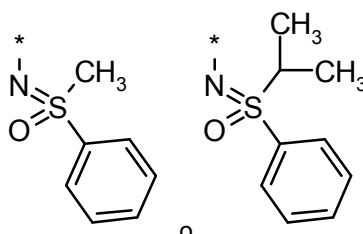
en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

40 R² representa hidrógeno, cloro, -amino, propilamino, dimetilamino, metil(propil)amino, metil(2-metilpropil)amino, 2,2-dimetilpropil(metil)amino, ciclopropil(metil)amino, metil(fenil)amino, CN, metilo, etilo, propan-2-ilo, 3-metilbutan-2-ilo, pentan-3-ilo, hexan-2-ilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, 2-metil-propan-1-ilo, propan-2-ilo, (2-oxotetrahydrofuran-3-il)oxi, propenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, azetidino, pirrolidino, 2-oxo-1,3-oxazolidin-2-ona, tetrahidro-2H-pirano, tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidino, piperazino, morfolino, azepano, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 3-oxo-piperazin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazinan-3-ilo, 1-oxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-ilo, 1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-ilo, 1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo, 1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ilo, (3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-ilo, (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo, 1,1-dioxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo,

5 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, fenilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo, indolilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-ilo, $-(CO)NH_2$, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo, fenilsulfonilo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propan-2-ilsulfinilo, fenilsulfinilo, metilsulfanilo, etilsulfanilo, propan-2-ilsulfanilo, fenilsulfanilo, $-N=(SO)$ dimetilo, $-N=(SO)$ dietilo,

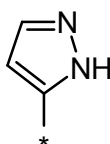


10 en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula, $-(PO)(O\text{-metil})_2$, $-(PO)(O\text{-etil})\text{metilo}$, $-(PO)(O\text{-2-metilpropil})\text{metilo}$, $-(PO)(O\text{-etil})2\text{-metilpropilo}$, $-(PO)$ dimetilo, $-(PO)$ dietilo, en las que cada metilo, etilo, propan-2-ilo, 3-metilbutan-2-ilo, pentan-3-ilo, hexan-2-ilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, metoxi, etoxi, propoxi, 2-metil-propan-1-ilo, butoxi, ciclopropilo, ciclohexilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 3-oxo-piperazin-1-ilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo,



15 está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente uno de otro, con flúor, cloro, bromo, OH, amino, $-NH$ -ciclopropilo, dimetilamino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-metil-2-hidroxiopropan-1-ilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, bencilo, fluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, metoximetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo, $-(CO)O\text{-metilo}$, $(CO)O\text{-terc-butilo}$, $-(CO)NH_2$, $-(CO)NH\text{-metilo}$, $-(CO)NH\text{-terc-butilo}$, $-(CO)$ dimetilamino, $-(CO)$ piperidin-1-ilo, $-(CO)NH\text{-ciclopropilo}$, $-NH(CO)\text{metilo}$, $-NH(CO)O\text{-terc-butilo}$, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo, fenilsulfonilo, metilsulfanilo, $-(SO_2)NR^7R^8$, $NH(SO_2)\text{metilo}$, $-(SO)=NH\text{metilo}$, $-(SO)=NH\text{etilo}$, $-(SO)=NH\text{propan-2-ilo}$, $-(SO)=N\text{-metilmetilo}$, $-(SO)=N\text{-}(CO)O\text{-etilmetilo}$, $-(SO)=N\text{-}(CN)\text{metilo}$, $-(SO)=N\text{-}(CO)NH\text{-etilmetilo}$, $-(PO)(O\text{-metil})_2$, $-(PO)(OH)(O\text{-metilo})$ o con furanilo, pirazolilo, en el que cada 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente uno de otro, con metilo; R^4 representa hidrógeno o metilo.

7. El compuesto de fórmula general (Ib) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que R^1 representa:

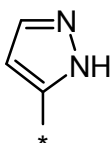


30 en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; R^2 representa 2,2-dimetilpropil(metil)amino, ciclopropil(metil)amino, metil(fenil)amino, 3-metilbutan-2-ilo,

ciclopropilo, tetrahidro-2H-pirano, tetrahidro-2H-tiopirano-4-ilo, piperidinilo, piperazinilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopirano-4-ilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo o 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-ilo,

5 en el que cada 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo o piridinilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, en forma independiente uno de otro, con flúor, cloro, OH, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *terc*-butilo, hidroximetilo, bencilo, fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, -(CO)O-metilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo, -((SO)=NH)metilo;
R⁴ representa metilo.

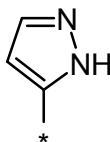
10 8. El compuesto de fórmula general (Ib) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que R¹ representa:



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

15 R² representa tetrahidro-2H-tiopirano-4-ilo, piperidinilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, piridinilo o 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-ilo, donde cada piperidinilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo o piridinilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente uno de otro, con flúor, amino, metilo, etilo, propan-2-ilo, hidroximetilo, metoxi, ciclopropilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo, -((SO)=NH)metilo;
20 R⁴ representa metilo.

9. El compuesto de fórmula general (Ib) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que R¹ representa:



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

25 R² representa 2,2-dimetilpropil(metil)amino, ciclopropil(metil)amino, metil(fenil)amino, 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, tetrahidro-2H-pirano, tetrahidro-2H-tiopirano-4-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopirano-4-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo o 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-ilo,
30 en el que cada 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, en forma independiente uno de otro, con flúor, cloro, OH, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *terc*-butilo, hidroximetilo, bencilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, -(CO)O-metilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo o -((SO)=NH)metilo;
35 R⁴ representa metilo.

10. El compuesto de fórmula general (I) o (Ib) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que es 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina.

11. El compuesto de fórmula general (I) o (Ib) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

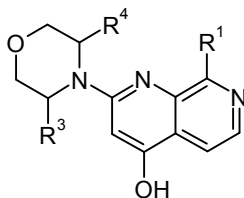
40 12. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad hiperproliferativa.

14. Una combinación farmacéutica, que comprende:

- uno o más principios activos seleccionados entre un compuesto de fórmula general (I) o (Ib) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y
- uno o más principios activos seleccionados entre sustancias antihiperproliferativas, citostáticas o citotóxicas para el tratamiento de cáncer.

5 15. Un compuesto, de fórmula general 8



8

en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.