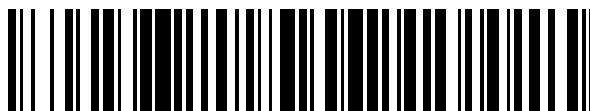


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 493**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2014 PCT/IB2014/065585**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2015 WO15059668**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2014 E 14806081 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 3060563**

54 Título: **Compuestos derivados de piridilo bicíclicos fusionados a anillo como inhibidores de FGFR4**

30 Prioridad:

25.10.2013 WO PCT/CN2013/086003
03.10.2014 WO PCT/CN2014/088094

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.09.2018

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

BUSCHMANN, NICOLE;
FAIRHURST, ROBIN ALEC;
FURET, PASCAL;
KNÖPFEL, THOMAS;
LEBLANC, CATHERINE;
MAH, ROBERT;
NIMSGERN, PIERRE;
RIPOCHE, SEBASTIEN;
LIAO, LV;
XIONG, JING;
ZHAO, XIANGLIN;
HAN, BO y
WANG, CAN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 682 493 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

Compuestos derivados de piridilo bicíclicos fusionados a anillo como inhibidores de FGFR4.

Campo de la invención

5 La invención proporciona compuestos derivados de piridilo bicíclicos, dichos compuestos para uso en la inhibición de FGFR4 y para uso en métodos de tratamiento de enfermedad, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer.

Antecedente de la Invención

10 El crecimiento normal, así como la reparación y remodelación de tejidos, requieren un control específico y delicado de la activación de factores de crecimiento y sus receptores. Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) constituyen una familia de más de veinte polipéptidos estructuralmente relacionados que se regulan y expresan por desarrollo en una amplia variedad de tejidos. Los FGF estimulan la proliferación, migración y diferenciación celular y desempeñan un papel importante en el desarrollo esquelético y de extremidades, cicatrización de heridas, reparación de tejidos, hematopoyesis, angiogénesis y tumorigénesis (revisado en Ornitz, Novartis Found Symp 232: 63-76; discussion 76-80, 272-82 (2001)).

15 La acción biológica de los FGF está mediada por receptores de superficie celular específicos que pertenecen a la familia de las proteínas receptoras de la tirosina quinasa (RPTK). Estas proteínas se componen de un dominio de unión a ligando extracelular, un único dominio de transmembrana y un dominio de tirosina quinasa intracelular que experimenta fosforilación tras la unión del FGF. Se han identificado cuatro FGFRs hasta la fecha: FGFR1 (también conocido como Flg, gen tipo fms, flt- 2, bFGFR, N-bFGFR o Cek1), FGFR2 (también conocida como BEK-quinasa expresada en bacterias, KGFR, Ksam, Ksam1 y Cek3), FGFR3 (también conocido como Cek2) y FGFR4. Todos los FGFRs maduros comparten una estructura común que consiste en un péptido señal amino terminal, tres dominios de tipo inmunoglobulina extracelular (dominio I de Ig, dominio II de Ig, dominio III de Ig), con una región ácida entre los dominios Ig (el dominio de la "caja ácida"), un dominio transmembrana, y dominios intracelulares de quinasa (Ullrich y Schlessinger, Cell 61: 203,1990; Johnson y Williams (1992) Adv. Cancer Res. 60: 1-41). Las distintas isoformas de FGFR tienen diferentes afinidades de unión para los diferentes ligandos FGF.

25 Las alteraciones en FGFRs han sido asociadas con un número de cánceres humanos, incluyendo mieloma, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas y carcinomas hepatocelulares. Recientemente, se informó que el FGFR4 puede jugar un papel importante en el cáncer hepático en particular, (PLoS One, 2012, volumen 7, 36713). Otros estudios también han implicado FGFR4 o su ligando FGF19 en otros tipos de cáncer incluyendo cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rhabdomiocarcinoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de colon (Int. J. Cancer 1993; 54:378-382; Oncogene 2010; 29:1543-1552; Cancer Res 2010; 70:802-812; Cancer Res 2011; 71:4550-4561; Clin Cancer Res 2004; 10:6169-6178; Cancer Res 2013; 73:2551-2562; Clin Cancer Res 2012; 18:3780-3790; J. Clin. Invest. 2009; 119:3395-3407; Ann Surg Oncol 2010;17:3354-61; Cancer 2011; 117:5304-13; Clin Cancer Res 2013; 19:809-820; PNAS 2013; 110:12426-12431; Oncogene 2008; 27:85-97).

35 Se han descrito terapias que involucran anticuerpos bloqueadores de FGFR4 por ejemplo en las publicaciones WO2009/009173, WO2007/136893, WO2012/138975, WO2010/026291, WO2008/052798 y WO2010/004204. WO2014/144737 y WO2014/011900 también describen inhibidores de FGFR4 de bajo peso molecular.

Resumen de la Invención

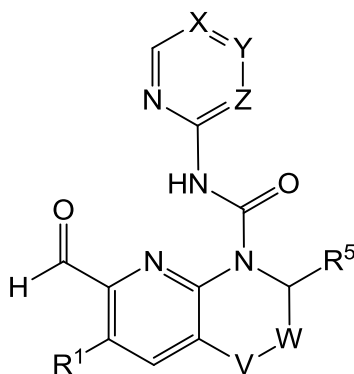
40 Hay una necesidad continua de desarrollar nuevos inhibidores de FGFR4 que sean buenos candidatos farmacológicos. Tales candidatos encontrarían aplicaciones, entre otras cosas, en el tratamiento de cáncer, particularmente en el tratamiento de cáncer hepático.

45 La invención proporciona compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos y combinaciones de los mismos; tales compuestos siendo inhibidores de FGFR4. La divulgación se refiere además a métodos para tratar, prevenir o mejorar cánceres, que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un inhibidor de FGFR4.

50 La presente invención también proporciona estos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos y combinaciones de los mismos, cuyos compuestos son inhibidores de FGFR4, para uso en el tratamiento de cáncer, y también proporciona estos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos y combinaciones del mismo para uso en el tratamiento de cánceres descritos en las reivindicaciones.

Se describen diversas realizaciones en la presente y en las reivindicaciones.

Así, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o subfórmulas del mismo (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) como se define aquí o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o subfórmulas del mismo (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

10 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o subfórmula del mismo (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) solamente.

En otra realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o subfórmulas del mismo (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) y uno o más agentes terapéuticamente activos.

15 En otro aspecto, la divulgación se refiere a un método de inhibir la actividad del receptor FGFR4 en un sujeto, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I) o subfórmulas (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) del mismo como se define aquí o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En aún otro aspecto, la invención se refiere a un método de tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada a partir del cáncer, como por ejemplo, cáncer hepático, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rhabdomyosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de colon, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I) como se define en este documento o subfórmulas (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

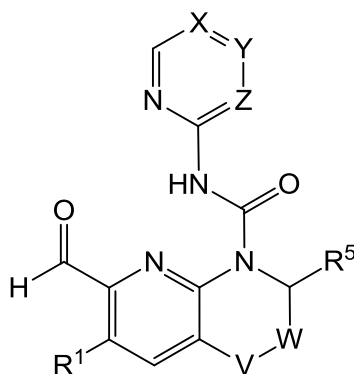
25 También se proporciona un compuesto de fórmula (I), que es N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1 (2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H)-carboxamida corresponde al Ejemplo 83 de la presente solicitud.

La presente invención también proporciona realizaciones adicionales como se describe en las reivindicaciones.

30 Descripción detallada de la invención

La invención proporciona, en un primer aspecto un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(I)

donde

V se selecciona entre CH₂, O, CH (OH);

5 W se selecciona entre CH₂, CH₂CH₂, enlace;

X es C (R^X) o N;

Y es C (R^Y) o N;

Z es CH o N;

en donde cuando X es N, Y y Z no son N;

10 en donde cuando Y es N, X y Z no son N;

en el que cuando Z es N, X e Y no son N;

R^X se selecciona de hidrógeno, halógeno, halo-alquilo C₁-C₃, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆;

15 R^Y se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₃, NR^{Y1}R^{Y2}, ciano, alcoxi C₁-C₃alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃haloalcoxi C₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃)aminoalcoxi C₁-C₆, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3}, CR^{Y6}R^{Y7}, S-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxialcoxi;

o

R^X y R^Y junto con el anillo al que están unidos, forman un sistema de anillo aromático bicíclico que comprende opcionalmente además uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, o S, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

20 R^{Y1} es hidrógeno y

R^{Y2} se selecciona de alquilo C₁-C₆; hidroxialquilo C₁-C₆; halo-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxialcoxi; alcoxi C₁-C₄alquilo C₁-C₆; halo-alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₆; (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}; di(alquilo C₁-C₃) amino-alquilo C₁-C₆ sustituido con hidroxialcoxi; biciclo-alquilo C₅-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxialquilo C₁-C₃; fenilo sustituido con S(O)₂-CH(CH₃)₂; ácido C₂-C₃alquilsulfónico;

25 o

R^{Y1} y R^{Y2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocíclico aromático saturado o no insaturado de 6 miembros que puede contener un átomo de O, el anillo puede estar sustituido una o dos veces por R^{Y5};

30 R^{Y3} se selecciona de quinuclidinilo, un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un anillo heterocíclico aromático de 6 o 5 miembros, anillo heterocíclico aromático saturado que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃ y/u oxo;

R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

R^{Y5} se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₃, hidroxilo, di(alquilo C₁-C₃)aminoC₁-C₃,

o

5 dos R^{Y5} unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, anillo que está sustituido una vez o más de una vez con alquilo C₁-C₃;

R^{Y6} y R^{Y7} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

10 R¹ se selecciona de hidrógeno; halógeno; AlquiloC₁-C₃; halo-alquiloC₁-C₃; hidroxilo-alquiloC₁-C₃; Cicloalquilo C₃-C₆; CH₂NR²R³; CH(CH₃)NR²R³; alcoxiC₁-C₃alquiloC₁-C₃; CH₂CO₂H; C(O)H; alcoxiC₁-C₃; un heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros o un anillo heterocíclico aromático que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, anillo que está opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con un grupo seleccionado independientemente de alquiloC₁-C₃, halo-alquiloC₁-C₃, oxetanilo u oxo;

R² se selecciona de entre alquiloC₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃)amino-alquiloC₁-C₃;

15 R³ se selecciona entre alquiloC₁-C₃, C(O)alquiloC₁-C₃, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂, S(O)₂CH₃;

o

R² y R³ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, N-óxido, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R⁴;

20 R⁴ se selecciona independientemente de alquiloC₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃) amino, C(O)CH₃, hidroxilo;

o

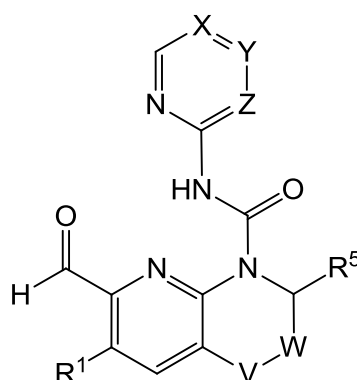
dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

25 o

dos R⁴ unidos al mismo átomo del anillo, forman un grupo oxo;

R⁵ se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

La presente invención proporciona, en un segundo aspecto, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos



30

(I)

en donde

V se selecciona a partir de CH₂, O, CH(OH);

W se selecciona a partir de CH₂, CH₂CH₂;

X es C(R^X) o N;

Y es C(R^Y) o N;

Z es CH o N;

en donde cuando X es N, Y y Z no son N;

5 en donde cuando Y es N, X y Z no son N;

en donde cuando Z es N, X y Y no son N;

R^X se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁-C₃, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo alquilo C₁-C₆;

10 R^Y se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquiloC₁-C₃, alcoxilo C₁-C₆, hidroxialcoxiloC₁-C₃, NR^{Y1}R^{Y2}, ciano, alcoxiloC₁-C₃alcoxiloC₁-C₃, alcoxiloC₁-C₃-haloalcoxiloC₁-C₃, di(alquiloC₁-C₃)amino alcoxiloC₁-C₆, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3}, CR^{Y6}R^{Y7}, haloalcoxilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por hidroxilo;

o

R^X y R^Y junto con el anillo al cual están fijados forman un sistema de anillo aromático bicíclico que comprende además opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de N, O, o S, tal sistema de anillo es opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₃;

15 R^{Y1} es hidrógeno y

R^{Y2} es seleccionado a partir de alquiloC₁-C₆, hidroxialquiloC₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxiloC₁-C₃alquilo C₁-C₆, (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}, di(alquiloC₁-C₃)aminoalquiloC₁-C₆ sustituido por hidroxilo, biciclo[2.2.1]heptanilo sustituido por hidroxialquilo C₁-C₃, fenilo sustituido por S(O)₂-CH(CH₃)₂;

o

20 R^{Y1} y R^{Y2} junto con el átomo N al cual están fijados forman un anillo heterocíclico de 6 miembros no aromático saturado o no saturado que puede contener un átomo O, tal anillo puede ser sustituido una o dos veces por R^{Y5};

R^{Y3} se selecciona a partir de quinuclidinilo, un anillo heterocíclico de 4-, 5- o 6 miembros saturado que comprende al menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O o S, tal anillo es opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₃;

25 R^{Y4} es un anillo heterocíclico de 4-, 5- o 6-miembros saturado que comprende al menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, o S, tal anillo es opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₃;

R^{Y5} es independientemente seleccionado a partir de alquilo C₁-C₃, hidroxilo, di(alquiloC₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃,

o

30 dos R^{Y5} unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al cual están fijadas un anillo heterocíclico de 5-miembros saturado que comprende al menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O o S, tal anillo es sustituido por alquilo C₁-C₃;

R^{Y6} y R^{Y7} junto con el átomo de carbono al cual están fijados forman un anillo heterocíclico no aromático de 6-miembros saturado o no saturado que comprende un heteroátomo seleccionado a partir de N, O o S;

R¹ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquiloC₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³, alcoxiloC₁-C₃alquiloC₁-C₃, CH₂CO₂H, C(O)H;

35 R² se selecciona a partir de alquilo C₁-C₃, di(alquiloC₁-C₃)aminoalquiloC₁-C₃;

R³ se selecciona a partir de alquiloC₁-C₃, C(O)alquiloC₁-C₃, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂, S(O)₂CH₃;

o

40 R² y R³ junto con el átomo N al cual están fijados forman un anillo saturado de 5- o 6- miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado a partir de N, O o S, tal anillo puede ser sustituido una o más de una vez por R⁴;

R⁴ es independientemente seleccionado a partir de alquilo C₁-C₃, di(alquiloC₁-C₃)amino, C(O)CH₃, hidroxilo;

o

dos R⁴ fijados al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al cual están fijados un anillo heterocíclico no aromático de 4-, 5- o 6-miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O o S;

o

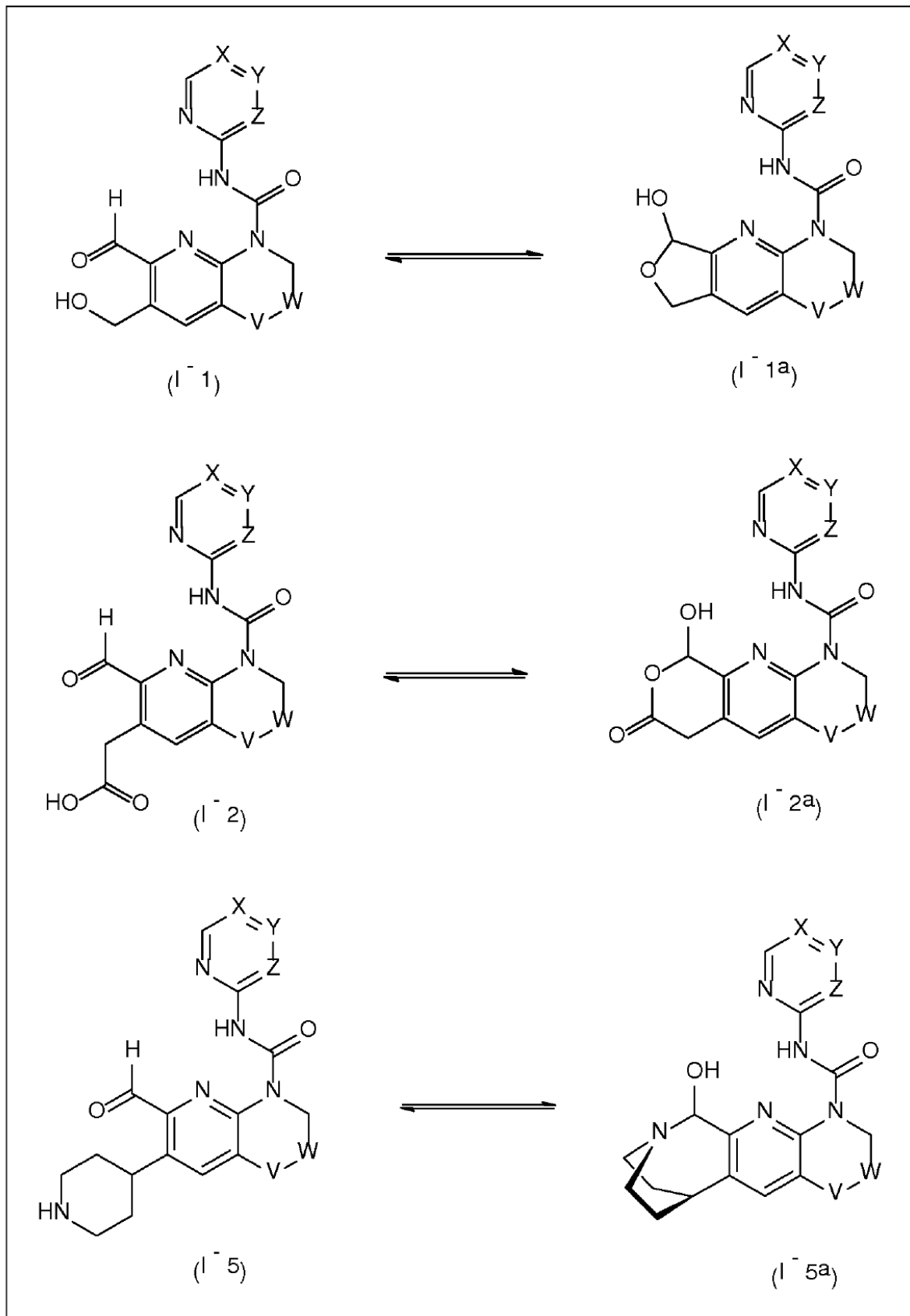
5 dos R⁴ fijadas al mismo átomo de carbono forman un grupo oxo;

R⁵ se selecciona a partir de hidrógeno o alquiloC₁-C₃.

10 A menos que se especifique lo contrario, los términos “compuestos de la presente invención” o “compuestos de la invención” se refieren a compuestos de la Fórmula (I), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) y sales del mismo, así como también todos los estereoisómeros (que incluyen diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros, productos isoméricos de adición interna y compuestos isotópicamente rotulados (que incluye sustituciones de deuterio), así como también fracciones formadas inherentemente.

En particular, los compuestos de la Fórmula (I), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) son capaces de formar fácilmente tautómeros y productos isoméricos de adición interna como se describe a continuación.

15 Por ejemplo, los compuestos de la invención donde R¹ es hidroximetilo, CH₂CO₂H, 4piperidinil, por ejemplo, los compuestos (I-1), (I-2) y (I-5), pueden estar en la forma que se ilustra a continuación (compuestos (I-1a) y (I-2a) y (I-5a)).



Por lo tanto, los compuestos (I-1), (I-2), (I-5), y sus tautómeros (I-1a), (I-2a), (I-5a) en donde V, W, X, Y y Z son como se definen en la presente, también forman parte de la invención.

La presencia de tautómeros o productos isoméricos de adición interna se puede identificar por una persona con experiencia en la técnica con herramientas tales como RMN.

5 Como se utiliza en la presente, el término "alquilo C_{1-6} " se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consta exclusivamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contienen insaturación, que tienen desde uno a seis átomos de carbono, y que están fijados al resto de la molécula por un enlace sencillo. El término "alquilo C_{1-4} " debe interpretarse como corresponde. El término "alquilo C_{1-3} " debe interpretarse como corresponde.

Ejemplos de alquilo C_{1-6} incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletil(*iso*-propil), *n*-butilo, *n*-pentilo y 1,1-dimetiletil(*t*-butil).

10 Como se utiliza en la presente, el término "hidroxialquilo C_{1-6} " se refiere a un radical de la Fórmula $-R_a-OH$, en donde R_a es alquilo C_{1-6} como se definió anteriormente. Ejemplos de hidroxialquilo C_{1-6} incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo y 5-hidroxipentilo.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo C_3-C_6 " se refiere a grupos de hidrocarburo monocíclicos saturados de 3-6 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo C_3-C_6 incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

15 Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo C_{1-6} " se refiere a un radical de la Fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical alquilo C_{1-6} como se definió anteriormente de manera general. El término "alcoxilo C_{1-3} " debe interpretarse como corresponde. Ejemplos de alcoxilo C_{1-6} incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, pentoxilo, y hexoxilo.

20 Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo C_{1-4} alquilo C_{1-6} " se refiere a un radical de la Fórmula $-R_b-O-R_a$ donde R_a es un radical alquilo C_{1-4} y R_b es un radical alquilo C_{1-6} como se definió anteriormente. El término "alcoxilo C_{1-3} alquilo C_{1-6} " debe interpretarse como corresponde. El átomo de oxígeno puede estar enlazado a cualquier átomo de carbono en cualquier radical alquilo. Ejemplos de alcoxilo C_{1-4} alquilo C_{1-6} incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, 1-etoxipropilo y 2-metoxibutilo.

"Halógeno" o "halo" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

25 Como se utiliza en la presente, el término "halógenoalquilo C_{1-6} " o "haloalquilo C_{1-6} " se refiere al radical alquilo C_{1-6} , como se definió anteriormente, sustituido por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente. Ejemplos de halógenoalquilo C_{1-6} incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1-bromometil-2-bromoetilo.

30 Como se utiliza en la presente, el término "haloalcoxilo C_{1-3} " se refiere a alcoxilo C_{1-3} como se definió anteriormente, sustituido por uno o más radicales de halo, como se definió anteriormente. Ejemplos de haloalcoxilo C_{1-3} incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluoroetoxilo.

Como se utiliza en la presente, el término "hidroxialcoxilo C_{1-3} " se refiere a un radical alcoxilo C_{1-3} como se definió anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del radical alcoxilo C_{1-3} se reemplaza por OH. Ejemplos de hidroxialcoxilo C_{1-3} incluyen, pero no se limitan a, hidroximetoxilo, hidroxietoxilo.

35 Como se utiliza en la presente, el término "alcoxi C_{1-3} alcoxilo C_{1-3} " se refiere a un radical alcoxilo C_{1-3} como se definió anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del radical alcoxilo C_{1-3} se reemplaza por $-O$ -alquilo C_{1-3} . Ejemplos de alcoxilo C_{1-3} alcoxilo C_{1-3} incluyen, pero no se limitan a, metoximetoxilo, etoximetoxilo.

40 Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo C_{1-3} -haloalcoxilo C_{1-3} " se refiere a un radical haloalcoxilo C_{1-3} como se definió anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del radical haloalcoxilo C_{1-3} se reemplaza por $-O$ -alquilo C_{1-3} . Ejemplos de alcoxilo C_{1-3} -haloalcoxilo C_{1-3} incluyen, pero no se limitan a, metoxitri fluoropropiloxilo.

45 Como se utiliza en la presente, el término "di(alquilo C_{1-3})aminoalquilo C_{1-6} " se refiere a un radical de la Fórmula $-R_{a1}-N(R_{a2})-R_{a2}$ donde R_{a1} es un radical alquilo C_{1-6} como se definió anteriormente y cada R_{a2} es un radical alquilo C_{1-3} , que puede ser igual o diferente, como se definió anteriormente. El átomo de nitrógeno puede estar unido a cualquier átomo de carbono en cualquier radical alquilo. Como se describe en la presente, el "dialquil C_{1-3} aminoalquil C_{1-6} " puede ser sustituido por hidroxilo.

Como se utiliza en la presente, el término "di(alquil C_{1-3})aminoalcoxi C_{1-6} " se refiere a un radical de la Fórmula $-R_{a1}-N(R_{a2})-R_{a2}$ donde R_{a1} es un radical alcoxilo C_{1-6} como se definió anteriormente y cada R_{a2} es un radical alquilo C_{1-3} , que puede ser igual o diferente, como se definió anteriormente.

50 Como se utiliza en la presente, el término "anillo heterocíclico de 6-miembros saturado que comprende un heteroátomo seleccionado a partir de N, O o S" incluye piperidilo, tetrahidropirranilo y tetrahidrotiopianilo.

Como se utiliza en la presente, el término “anillo heterocíclico no aromático de 6-miembros no saturado que comprende un heteroátomo seleccionado a partir de N, O o S” incluye, pero no se limita a, tetrahidropiridinilo, dihidropirranilo, dihidrotiopirranilo.

5 Como se utiliza en la presente, el término “un anillo heterocíclico de 4-, 5-, o 6-miembros saturado que comprende al menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O o S” incluye como Ejemplos, pero no se limita a, azetidino, oxetanilo, pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo.

Como se utiliza en la presente, el término “anillo heterocíclico de 5-miembros saturado” incluye como ejemplo, pero no se limita a, pirrolidina.

10 Como se utiliza en la presente, el término “un anillo de 5- o 6- miembros saturado que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado a partir de N, O o S” con relación a las realizaciones donde R^2 y R^3 junto con el átomo N al cual están fijadas forman dicho anillo, se incluyen como ejemplos, pero no se limitan a, anillos de pirrolidina, oxazolidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina.

15 Como se utiliza en la presente, el término un “anillo heterocíclico no aromático de 4-, 5- o 6-miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O o S” incluye un anillo heterocíclico de 4-, 5-, o 6-miembros saturado que comprende al menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O o S como se define en la presente. También incluye un anillo heterocíclico de 4-, 5-, o 6-miembros no saturado que comprende al menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O o S.

20 Como se utiliza en la presente, el término “sistema de anillo aromático bicíclico que comprende opcionalmente además uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de N, O, o S”, incluye, pero no se limita a, imidazopiridina e isotiazolopiridinas.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “biciclo-alquilo C_5-C_8 ” se refiere a grupos de hidrocarburos bicíclicos que comprenden 5 a 8 átomos de carbono incluyendo, pero no limitado a, biciclo [2.1.1] hexilo, biciclo [1.1.1] pentilo, biciclo [2.2.1] heptanilo, biciclo [2.2.2] octilo.

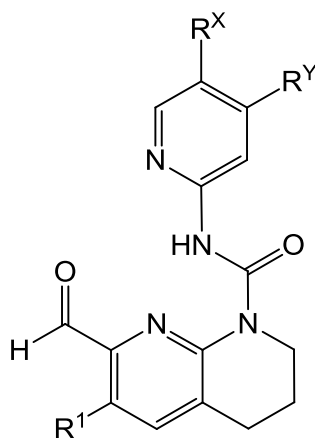
25 Como se utiliza en la presente, el término “opcionalmente sustituido” como se utiliza en la descripción de R^Y , R^X y R^Y juntos, R^{Y2} , R^{Y3} , R^{Y4} incluye no sustituido o sustituido una o dos veces.

Como se utiliza en la presente, el término “sustituido” como se utiliza, por ejemplo, en la descripción de R^{Y2} , dos R^{Y5} , incluye sustituido una o dos veces, preferiblemente una vez.

Como se utiliza en la presente, el término “más de una vez” cuando se refiere al sustituyente R^4 , incluye 2, 3, 4, 5, o 6 veces. Preferiblemente, incluye 2 o 3 veces.

30 Como se utiliza en la presente, el término “FGFR4” se refiere a un receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 4, también conocido como CD334, JTK2, TKF.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(Ia)

35 en donde

R^X se selecciona de hidrógeno, halógeno, halo-alquilo C_1-C_3 , ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxi-alquilo C_1-C_6 ;

R^Y se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi-C₁-C₃, NR^{Y1}R^{Y2}, ciano, alcoxi C₁-C₃alcoxi C₁-C₃, halo-alcoxi-C₁-C₃ C₁-C₃alcoxi, di (alquilo C₁-C₃) aminoC₁-C₆alcoxi, O- (CH₂)₀₋₁-R^{Y3}, CR^{Y6}R^{Y7}, S-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxiC₁-C₆opcionalmente sustituido con hidroxio;

o

- 5 R^x y R^y junto con el anillo al que están unidos, forman un sistema de anillo aromático bicíclico que comprende opcionalmente además uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, o S, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

R^{Y1} es hidrógeno y

- 10 R^{Y2} se selecciona de alquilo C₁-C₆; hidroxialquiloC₁-C₆; halo-alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxio; alcoxiC₁-C₄alquiloC₁-C₆; halo-alcoxiC₁-C₃alquiloC₁-C₆; (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}; di(alquiloC₁-C₃) amino-alquiloC₁-C₆ sustituido con hidroxio; biciclo-alquiloC₅-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxialquiloC₁-C₃; fenilo sustituido con S(O)₂-CH(CH₃)₂; ácido C₂-C₃alquilsulfónico;

o

- 15 R^{Y1} y R^{Y2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocíclico aromático saturado o no insaturado de 6 miembros que puede contener un átomo de O, el anillo puede estar sustituido una o dos veces por R^{Y5};

R^{Y3} se selecciona de quinuclidinilo, un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un anillo heterocíclico aromático de 6 de 5 miembros, anillo heterocíclico aromático saturado que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃ y/u oxo;

- 20 R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

R^{Y5} se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₃, hidroxio, di(alquilo C₁-C₃)aminoC₁-C₃,

o

- 25 dos R^{Y5} unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, anillo que está sustituido una vez o más de una vez con alquilo C₁-C₃;

R^{Y6} y R^{Y7} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

- 30 R¹ se selecciona de hidrógeno; halógeno; AlquiloC₁-C₃; halo-alquiloC₁-C₃; hidroxialquiloC₁-C₃; Cicloalquilo C₃-C₆; CH₂NR²R³; CH(CH₃)NR²R³; alcoxiC₁-C₃alquiloC₁-C₃; CH₂CO₂H; C(O)H;

R² se selecciona de entre alquiloC₁-C₃, di(alquiloC₁-C₃)amino-alquiloC₁-C₃;

R³ se selecciona entre alquiloC₁-C₃, C(O)alquiloC₁-C₃, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂, S(O)₂CH₃;

o

- 35 R² y R³ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, N-óxido, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R⁴;

R⁴ se selecciona independientemente de alquiloC₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃) amino, C(O)CH₃, hidroxio;

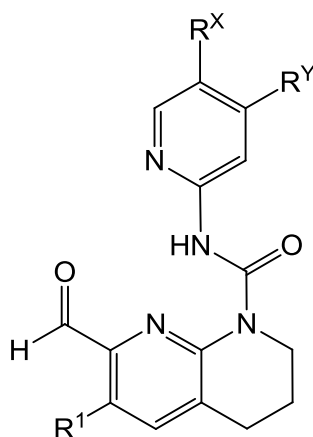
o

- 40 dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

o

dos R⁴ unido al mismo átomo del anillo, forman un grupo oxo.

- 45 En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(Ia)

en donde

R^X se selecciona de hidrógeno, halógeno, halo-alquilo_{C₁-C₃}, ciano,

- 5 R^Y se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxiC₁-C₆, hidroxialcoxiC₁-C₃, NR^{Y1}R^{Y2}, alcoxi C₁-C₃alcoxi C₁-C₃, C₁-C₃alcoxi-halo C₁-C₃alcoxi, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3},

R^{Y1} es hidrógeno y R^{Y2} se selecciona de alquilo C₁-C₆; hidroxialquiloC₁-C₆; alcoxiC₁-C₃alquiloC₁-C₆; (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}; halo-alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

- 10 R^{Y3} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

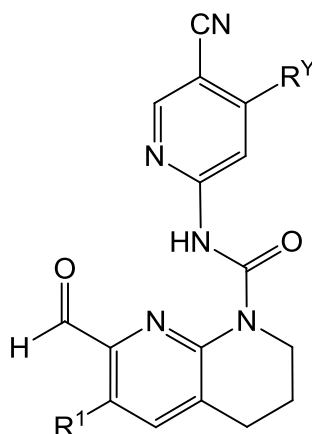
R¹ se selecciona de hidrógeno; halógeno; AlquiloC₁-C₃; halo-alquiloC₁-C₃; hidroxialquiloC₁-C₃; Cicloalquilo C₃-C₆; CH₂NR²R³; CH(CH₃)NR²R³;

- 15 R² se selecciona de entre alquiloC₁-C₃ y R³ se selecciona entre alquiloC₁-C₃, C(O)alquiloC₁-C₃, o

R² y R³ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R⁴;

- 20 R⁴ se selecciona independientemente de alquiloC₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃)amino, o dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman un grupo oxo.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de la formula (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(la-1)

en donde

5 R^Y se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxi-alcoxi- C_1-C_3 , $NR^{Y1}R^{Y2}$, ciano, C_1-C_3 alcoxi- C_1-C_3 alcoxi, halo-alcoxi- C_1-C_3 C_1-C_3 alcoxi, di (alquilo C_1-C_3) amino- C_1-C_6 alcoxi, O- $(CH_2)_{0-1}R^{Y3}$, $CR^{Y6}R^{Y7}$, S- alquilo C_1-C_3 , halo-alcoxi- C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxi;

R^{Y1} es hidrógeno y

10 R^{Y2} se selecciona de alquilo C_1-C_6 ; hidroxi-alquilo- C_1-C_6 ; halo-alquilo- C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxi; alcoxi- C_1-C_4 alquilo- C_1-C_6 ; halo-alcoxi- C_1-C_3 alquilo- C_1-C_6 ; $(CH_2)_{0-1}R^{Y4}$; di(alquilo- C_1-C_3) amino-alquilo- C_1-C_6 sustituido con hidroxi; biciclo-alquilo- C_5-C_8 opcionalmente sustituido con hidroxi-alquilo- C_1-C_3 ; fenilo sustituido con $S(O)_2-CH(CH_3)_2$; ácido C_2-C_3 alquilsulfónico;

o

15 R^{Y1} y R^{Y2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocíclico aromático saturado o no insaturado de 6 miembros que puede contener un átomo de O, el anillo puede estar sustituido una o dos veces por R^{Y5} ;

R^{Y3} se selecciona de quinuclidinilo, un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un anillo heterocíclico aromático de 6 de 5 miembros, anillo heterocíclico aromático saturado que está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 y/u oxo;

20 R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 ;

R^{Y5} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3 , hidroxi, di(alquilo C_1-C_3)amino- C_1-C_3 ,

o

25 dos R^{Y5} unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, anillo que está sustituido una vez o más de una vez con alquilo C_1-C_3 ;

R^{Y6} y R^{Y7} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

R^1 se selecciona de hidrógeno; halógeno; Alquilo- C_1-C_3 ; halo-alquilo- C_1-C_3 ; hidroxi-alquilo- C_1-C_3 ; Cicloalquilo C_3-C_6 ; $CH_2NR^2R^3$; $CH(CH_3)NR^2R^3$; alcoxi- C_1-C_3 alquilo- C_1-C_3 ; CH_2CO_2H ; $C(O)H$;

30 R^2 se selecciona entre alquilo- C_1-C_3 , di(alquilo- C_1-C_3)amino-alquilo- C_1-C_3 ;

R^3 se selecciona entre alquilo- C_1-C_3 , $C(O)$ alquilo- C_1-C_3 , $C(O)-CH_2-OH$, $C(O)-CH_2-O-CH_3$, $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$;

o

R² y R³ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, N-óxido, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R⁴;

R⁴ se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃) amino, C(O)CH₃, hidroxil;

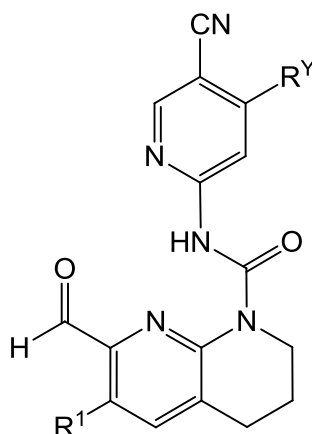
5 o

dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

o

10 dos R⁴ unido al mismo átomo del anillo, forman un grupo oxo.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



(Ia-1)

15 en donde

R^Y se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquiloC₁₋₃, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxiC₁₋₆, hidroxil-alcoxiC₁₋₃, NR^{Y1}R^{Y2}, alcoxi C₁₋₃alcoxiC₁₋₃, C₁₋₃alcoxi-halo C₁₋₃alcoxi, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3},

R^{Y1} es hidrógeno y R^{Y2} es alquilo C₁₋₆; hidroxil-alquiloC₁₋₆; alcoxiC₁₋₄alquiloC₁₋₆; (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}; halo-alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxil;

20 R^{Y3} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

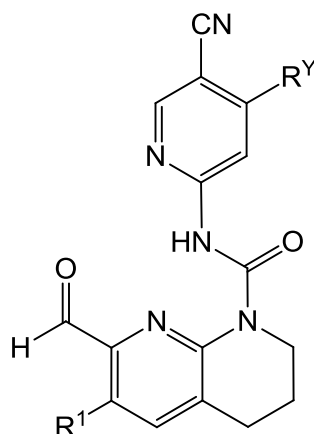
25 R¹ se selecciona de hidrógeno; halógeno; AlquiloC₁₋₃; halo-alquiloC₁₋₃; hidroxil-alquiloC₁₋₃; Cicloalquilo C₃₋₆; CH₂NR²R³; CH(CH₃)NR²R³;

R² es alquiloC₁₋₃ y R³ se selecciona entre alquiloC₁₋₃, C(O)alquiloC₁₋₃, o

R² y R³ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R⁴;

30 R⁴ se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)amino, o dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman un grupo oxo.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



(Ia-1)

en donde

R^Y se selecciona de $NR^{Y1}R^{Y2}$, alcoxi C_1-C_3 alcoxi C_1-C_3 , $O-(CH_2)_{0-1}R^{Y3}$,

5 R^{Y1} es hidrógeno y

R^{Y2} se selecciona de alquilo C_1-C_6 ; hidroxi-alquilo C_1-C_6 ; halo-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxi; alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6 ; halo-alcoxi C_1-C_3 alquilo C_1-C_6 ; $(CH_2)_{0-1}R^{Y4}$; di(alquilo C_1-C_3) amino-alquilo C_1-C_6 sustituido con hidroxi; biciclo-alquilo C_5-C_8 opcionalmente sustituido con hidroxi-alquilo C_1-C_3 ; fenilo sustituido con $S(O)_2-CH(CH_3)_2$; ácido C_2-C_3 alquilsulfónico;

10 o

R^{Y1} y R^{Y2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocíclico aromático saturado o no insaturado de 6 miembros que puede contener un átomo de O, el anillo puede estar sustituido una o dos veces por R^{Y5} ,

15 R^{Y3} se selecciona de quinuclidinilo, un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un anillo heterocíclico aromático de 6 de 5 miembros, anillo heterocíclico aromático saturado que está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 y/u oxo;

R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 ;

R^{Y5} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3 , hidroxi, di(alquilo C_1-C_3)amino C_1-C_3 ,

20 o

dos R^{Y5} unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, anillo que está sustituido una vez o más de una vez con alquilo C_1-C_3 ;

25 R^{Y6} y R^{Y7} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

R^1 se selecciona de hidrógeno; halógeno; Alquilo C_1-C_3 ; halo-alquilo C_1-C_3 ; hidroxi-alquilo C_1-C_3 ; Cicloalquilo C_3-C_6 ; $CH_2NR^2R^3$; $CH(CH_3)NR^2R^3$; alcoxi C_1-C_3 alquilo C_1-C_3 ; CH_2CO_2H ; $C(O)H$;

R^2 se selecciona de entre alquilo C_1-C_3 , di(alquilo C_1-C_3)amino-alquilo C_1-C_3 ;

30 R^3 se selecciona entre alquilo C_1-C_3 , $C(O)$ alquilo C_1-C_3 , $C(O)-CH_2-OH$, $C(O)-CH_2-O-CH_3$, $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$;

o

R^2 y R^3 junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, N-óxido, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R^4 ;

R⁴ se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃) amino, C(O)CH₃, hidroxí;

o

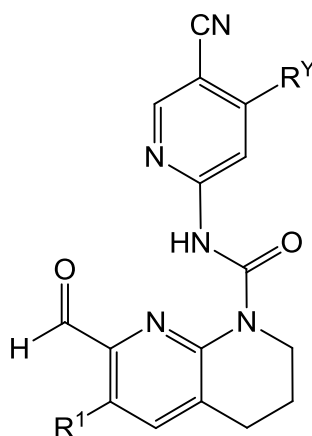
dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

5

o

dos R⁴ unido al mismo átomo del anillo, forman un grupo oxo.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



10

(Ia-1)

en donde

R^Y se selecciona de NR^{Y1}R^{Y2}, alcoxi C₁₋₃alcoxiC₁₋₃, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3},

R^{Y3} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

15

R^{Y1} es hidrógeno y R^{Y2} es alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₃alquiloC₁₋₆, (CH₂)₀₋₁-R^{Y4};

R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

R¹ se selecciona de hidrógeno; halógeno; AlquiloC₁₋₃; halo-alquiloC₁₋₃; hidroxí-alquiloC₁₋₃; Cicloalquilo C₃₋₆; CH₂NR²R³; CH(CH₃)NR²R³;

20

R² es alquiloC₁₋₃, y R³ se selecciona entre alquiloC₁₋₃, C(O)alquiloC₁₋₃, o

R² y R³ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, N-óxido, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R⁴;

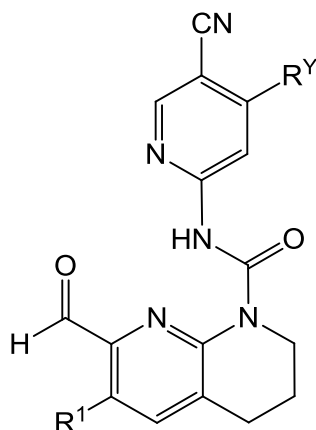
25

R⁴ se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃) amino, C(O)CH₃, hidroxí;

o

dos R⁴ unido al mismo átomo del anillo, forman un grupo oxo.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(Ia-1)

en donde

R^Y se selecciona de $NR^{Y1}R^{Y2}$, C_1 - C_3 alcoxi C_1 - C_3 alcoxi,

- 5 R^{Y1} es hidrógeno y R^{Y2} se selecciona de alquilo C_1 - C_6 ; alcoxi C_1 - C_3 alquilo C_1 - C_6 ; $(CH_2)_{0-1}R^{Y4}$;

R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C_1 - C_3 ;

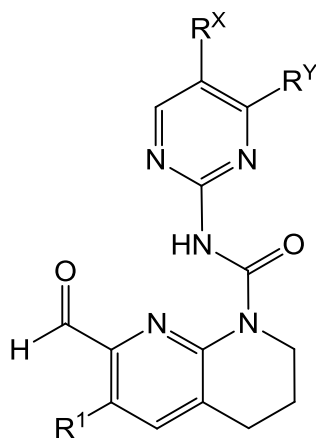
R^1 se selecciona de hidrógeno; $CH_2NR^2R^3$; $CH(CH_3)NR^2R^3$;

R^2 es alquilo C_1 - C_3 , y R^3 se selecciona entre alquilo C_1 - C_3 , $C(O)$ alquilo C_1 - C_3 , o

- 10 R^2 y R^3 junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, N-óxido, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R^4 ;

R^4 se selecciona independientemente de alquilo C_1 - C_3 , di(alquilo C_1 - C_3) amino, $C(O)CH_3$ o dos R^4 unido al mismo átomo del anillo, forman un grupo oxo.

- 15 En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(Ib)

donde

- 20 R^X se selecciona de hidrógeno, halógeno, halo-alquilo C_1 - C_3 , ciano, alquilo C_1 - C_6 , hidroxi-alquilo C_1 - C_6 ;

R^Y se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxi-alcoxi C_1-C_3 , $NR^{Y1}R^{Y2}$, ciano, alcoxi C_1-C_3 alcoxi C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 -haloalcoxi $-C_1-C_3$, di(alquilo C_1-C_3)aminoalcoxi C_1-C_6 , $O-(CH_2)_{0-1}R^{Y3}$, $CR^{Y6}R^{Y7}$, S-alquilo C_1-C_3 , halo-alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxi;

o

- 5 R^x y R^y junto con el anillo al que están unidos, forman un sistema de anillo aromático bicíclico que comprende opcionalmente además uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, o S, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 ;

R^{Y1} es hidrógeno y

- 10 R^{Y2} se selecciona de alquilo C_1-C_6 ; hidroxi-alquilo C_1-C_6 ; halo-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxi; alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6 ; halo-alcoxi C_1-C_3 alquilo C_1-C_6 ; $(CH_2)_{0-1}R^{Y4}$; di(alquilo C_1-C_3) amino-alquilo C_1-C_6 sustituido con hidroxi; biciclo-alquilo C_5-C_8 opcionalmente sustituido con hidroxi-alquilo C_1-C_3 ; fenilo sustituido con $S(O)_2-CH(CH_3)_2$; ácido C_2-C_3 alquilsulfónico;

o

- 15 R^{Y1} y R^{Y2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocíclico aromático saturado o no insaturado de 6 miembros que puede contener un átomo de O, el anillo puede estar sustituido una o dos veces por R^{Y5} ;

R^{Y3} se selecciona de quinuclidinilo, un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un anillo heterocíclico aromático de 6 de 5 miembros, anillo heterocíclico aromático saturado que está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 y/u oxo;

- 20 R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 ;

R^{Y5} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3 , hidroxi, di(alquilo C_1-C_3)amino C_1-C_3 ,

o

- 25 dos R^{Y5} unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, anillo que está sustituido una vez o más de una vez con alquilo C_1-C_3 ;

R^{Y6} y R^{Y7} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

- 30 R^1 se selecciona de hidrógeno; halógeno; Alquilo C_1-C_3 ; halo-alquilo C_1-C_3 ; hidroxi-alquilo C_1-C_3 ; Cicloalquilo C_3-C_6 ; $CH_2NR^2R^3$; $CH(CH_3)NR^2R^3$; alcoxi C_1-C_3 alquilo C_1-C_3 ; CH_2CO_2H ; $C(O)H$;

R^2 se selecciona de entre alquilo C_1-C_3 , di(alquilo C_1-C_3)amino-alquilo C_1-C_3 ;

R^3 se selecciona entre alquilo C_1-C_3 , $C(O)$ alquilo C_1-C_3 , $C(O)-CH_2-OH$, $C(O)-CH_2-O-CH_3$, $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$;

o

- 35 R^2 y R^3 junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, N-óxido, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R^4 ;

R^4 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3 , di(alquilo C_1-C_3) amino, $C(O)CH_3$, hidroxi;

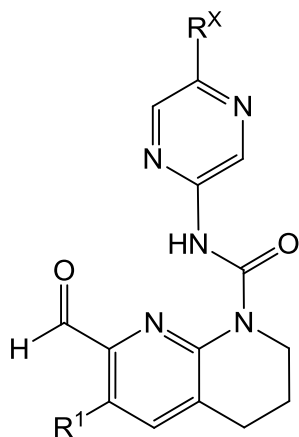
o

- 40 dos R^4 unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

o

dos R^4 unido al mismo átomo del anillo, forman un grupo oxo;

- 45 En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(Ic)

donde

R^X se selecciona de hidrógeno, halógeno, halo-alquilo C_1-C_3 , ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 ;

5 R^1 se selecciona de hidrógeno; halógeno; Alquilo C_1-C_3 ; halo-alquilo C_1-C_3 ; hidroxialquilo C_1-C_3 ; Cicloalquilo C_3-C_6 ; $CH_2NR^2R^3$; $CH(CH_3)NR^2R^3$; alcoxi C_1-C_3 alquilo C_1-C_3 ; CH_2CO_2H ; $C(O)H$;

R^2 se selecciona de entre alquilo C_1-C_3 , di(alquilo C_1-C_3)amino-alquilo C_1-C_3 ;

R^3 se selecciona entre alquilo C_1-C_3 , $C(O)$ alquilo C_1-C_3 , $C(O)-CH_2-OH$, $C(O)-CH_2-O-CH_3$, $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$;

10 o

R^2 y R^3 junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, N-óxido, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R^4 ;

R^4 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3 , di(alquilo C_1-C_3) amino, $C(O)CH_3$, hidroxialquilo;

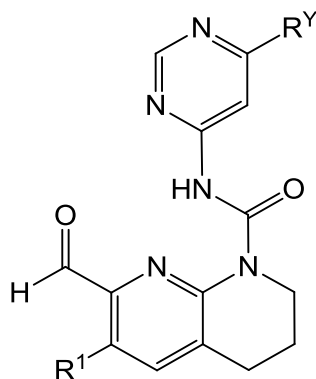
15 o

dos R^4 unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

o

20 dos R^4 unido al mismo átomo del anillo, forman un grupo oxo;

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(Id)

en donde

5 R^Y se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxi-alcoxi C_1-C_3 , $NR^{Y1}R^{Y2}$, ciano, alcoxi C_1-C_3 alcoxi C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 -haloalcoxi $-C_1-C_3$, di(alquilo C_1-C_3)aminoalcoxi C_1-C_6 , $O-(CH_2)_{0-1}-R^{Y3}$, $CR^{Y6}R^{Y7}$, S-alquilo C_1-C_3 , halo-alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxi;

R^{Y1} es hidrógeno y

10 R^{Y2} se selecciona de alquilo C_1-C_6 ; hidroxi-alquilo C_1-C_6 ; halo-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxi; alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6 ; halo-alcoxi C_1-C_3 alquilo C_1-C_6 ; $(CH_2)_{0-1}-R^{Y4}$; di(alquilo C_1-C_3) amino-alquilo C_1-C_6 sustituido con hidroxi; biciclo-alquilo C_5-C_8 opcionalmente sustituido con hidroxi-alquilo C_1-C_3 ; fenilo sustituido con $S(O)_2-CH(CH_3)_2$; ácido C_2-C_3 alquilsulfónico;

o

15 R^{Y1} y R^{Y2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocíclico aromático saturado o no insaturado de 6 miembros que puede contener un átomo de O, el anillo puede estar sustituido una o dos veces por R^{Y5} ;

R^{Y3} se selecciona de quinuclidinilo, un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un anillo heterocíclico aromático de 6 de 5 miembros, anillo heterocíclico aromático saturado que está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 y/u oxo;

20 R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 ;

R^{Y5} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3 , hidroxi, di(alquilo C_1-C_3)amino C_1-C_3 ,

o

25 dos R^{Y5} unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, anillo que está sustituido una vez o más de una vez con alquilo C_1-C_3 ;

R^{Y6} y R^{Y7} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

R^1 se selecciona de hidrógeno; halógeno; Alquilo C_1-C_3 ; halo-alquilo C_1-C_3 ; hidroxi-alquilo C_1-C_3 ; Cicloalquilo C_3-C_6 ; $CH_2NR^2R^3$; $CH(CH_3)NR^2R^3$; alcoxi C_1-C_3 alquilo C_1-C_3 ; CH_2CO_2H ; $C(O)H$;

30 R^2 se selecciona de entre alquilo C_1-C_3 , di(alquilo C_1-C_3)amino-alquilo C_1-C_3 ;

R^3 se selecciona entre alquilo C_1-C_3 , $C(O)$ alquilo C_1-C_3 , $C(O)-CH_2-OH$, $C(O)-CH_2-O-CH_3$, $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$;

o

35 R^2 y R^3 junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, N-óxido, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R^4 ;

R⁴ se selecciona independientemente de alquiloC₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃) amino, C(O)CH₃, hidroxí;

o

dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

5

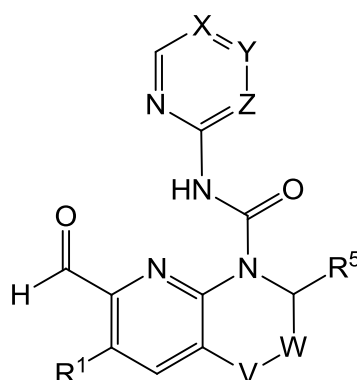
o

dos R⁴ unido al mismo átomo del anillo, forman un grupo oxo;

Varias realizaciones enumeradas de la invención se describen en la presente Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales de la presente invención.

10

Realización 1. Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



(I)

donde

15 V se selecciona entre CH₂, O, CH (OH);

W se selecciona entre CH₂, CH₂CH₂, enlace;

X es C (R^X) o N;

Y es C (R^Y) o N;

Z es CH o N;

20 en donde cuando X es N, Y y Z no son N;

en donde cuando Y es N, X y Z no son N;

en el que cuando Z es N, X e Y no son N;

R^X se selecciona de hidrógeno, halógeno, halo-alquiloC₁-C₃, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxí-alquiloC₁-C₆;

25 R^Y se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, hidroxí-alcoxiC₁-C₃, NR^{Y1}R^{Y2}, ciano, alcoxi C₁-C₃alcoxi C₁-C₃, alcoxiC₁-C₃-haloalcoxi -C₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃)aminoalcoxiC₁-C₆, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3}, CR^{Y6}R^{Y7}, S-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxiC₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxí;

o

R^X y R^Y junto con el anillo al que están unidos, forman un sistema de anillo aromático bicíclico que comprende opcionalmente además uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, o S, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

30

R^{Y1} es hidrógeno y

R^{Y2} se selecciona de alquilo C₁-C₆; hidroxí-alquiloC₁-C₆; halo-alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxí; alcoxiC₁-C₄alquiloC₁-C₆; halo-alcoxiC₁-C₃alquiloC₁-C₆; (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}; di(alquiloC₁-C₃) amino-alquiloC₁-C₆ sustituido

con hidroxilo; biciclo-alquiloC₅-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxilo-alquiloC₁-C₃; fenilo sustituido con S(O)₂-CH(CH₃)₂; ácido C₂-C₃alquilsulfónico;

o

5 R^{Y1} y R^{Y2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocíclico aromático saturado o no insaturado de 6 miembros que puede contener un átomo de O, el anillo puede estar sustituido una o dos veces por R^{Y5};

R^{Y3} se selecciona de quinuclidinilo, un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un anillo heterocíclico aromático de 6 de 5 miembros, anillo heterocíclico aromático saturado que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃ y/u oxo;

10 R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

R^{Y5} se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₃, hidroxilo, di(alquilo C₁-C₃)aminoC₁-C₃,

o

15 dos R^{Y5} unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, anillo que está sustituido una vez o más de una vez con alquilo C₁-C₃;

R^{Y6} y R^{Y7} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

20 R¹ se selecciona de hidrógeno; halógeno; AlquiloC₁-C₃; halo-alquiloC₁-C₃; hidroxilo-alquiloC₁-C₃; Cicloalquilo C₃-C₆; CH₂NR²R³; CH(CH₃)NR²R³; alcoxiC₁-C₃alquiloC₁-C₃; CH₂CO₂H; C(O)H; alcoxiC₁-C₃; un heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros o un anillo heterocíclico aromático que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, anillo que está opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con un grupo seleccionado independientemente de alquiloC₁-C₃, halo-alquiloC₁-C₃, oxetanilo u oxo;

R² se selecciona de entre alquiloC₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃)amino-alquiloC₁-C₃;

25 R³ se selecciona entre alquiloC₁-C₃, C(O)alquiloC₁-C₃, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂, S(O)₂CH₃;

o

30 R² y R³ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, N-óxido, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R⁴;

R⁴ se selecciona independientemente de alquiloC₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃) amino, C(O)CH₃, hidroxilo;

o

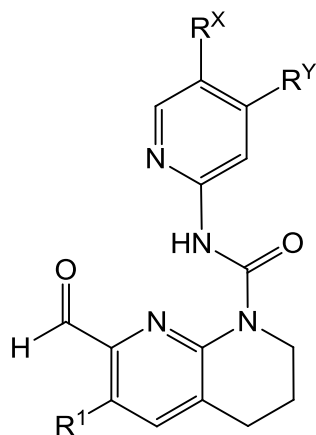
35 dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

o

dos R⁴ unido al mismo átomo del anillo, forman un grupo oxo;

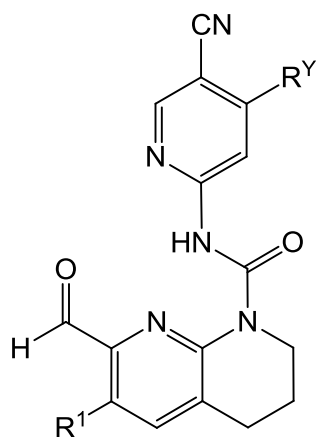
R⁵ se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

40 Realización 2. Un compuesto de acuerdo con la realización 1 de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



(Ia).

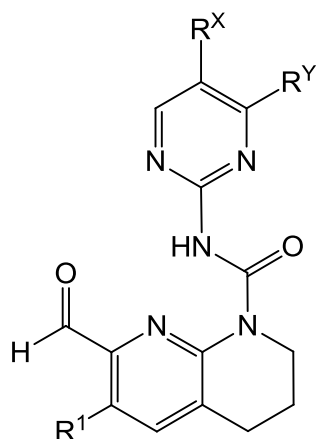
Realización 3. Un compuesto de acuerdo con la realización 1 o 2 de la Fórmula (Ia-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



(Ia-1).

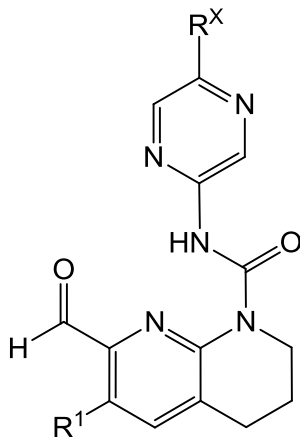
5

Realización 4. Un compuesto de acuerdo con la realización 1 de la Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



(Ib).

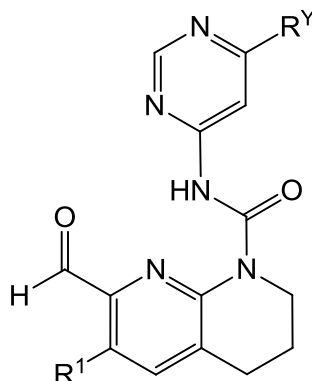
Realización 5. Un compuesto de acuerdo con la realización 1 de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



5

(Ic).

Realización 6. Un compuesto de acuerdo con la realización 1 de la Fórmula (Id), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



(Id).

10

Realización 7. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde V es O.

15 Realización 8. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde V es CH(OH).

Realización 9. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es CH₂.

20 Realización 10. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es CH₂CH₂.

Realización 11. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ es hidrógeno.

25 Realización 12. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ es metilo.

- Realización 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 4, 5 y 7 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^X se selecciona a partir de halógeno, haloalquilo C_1-C_3 o ciano.
- 5 Realización 14. Un compuesto de acuerdo con la realización 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^X es ciano.
- Realización 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 4 y 6 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^Y se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_3 , hidroxialcoxilo C_1-C_3 , $NR^{Y1}R^{Y2}$, alcoxilo C_1-C_3 alcoxilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 -haloalcoxilo C_1-C_3 , $O-(CH_2)_{0-1}-R^{Y3}$.
- 10 Realización 16. Un compuesto de acuerdo con la realización 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^Y se selecciona a partir de $NR^{Y1}R^{Y2}$, alcoxilo C_1-C_3 alcoxilo C_1-C_3 , $O-(CH_2)_{0-1}-R^{Y3}$.
- 15 Realización 17. Un compuesto de acuerdo con la realización 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^Y es $NR^{Y1}R^{Y2}$, R^{Y1} es hidrógeno y R^{Y2} se selecciona de alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_3 alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por hidroxilo.
- 20 Realización 18. Un compuesto de acuerdo con la realización 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^Y es $NR^{Y1}R^{Y2}$, R^{Y1} es hidrógeno y R^{Y2} se selecciona de alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_3 alquilo C_1-C_6 .
- Realización 19. Un compuesto de acuerdo con la realización 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^Y es $NR^{Y1}R^{Y2}$, R^{Y1} es hidrógeno y R^{Y2} es $(CH_2)_{0-1}-R^{Y4}$ en donde R^{Y4} es un anillo heterocíclico de 5-, o 6-miembros saturado que comprende al menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O o S, tal anillo es opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3 .
- 25 Realización 20. Un compuesto de acuerdo con la realización 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^Y es alcoxilo C_1-C_3 alcoxilo C_1-C_3 .
- 30 Realización 21. Un compuesto de acuerdo con la realización 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^Y es $O-(CH_2)_{0-1}-R^{Y3}$ y R^{Y3} es un anillo heterocíclico de 4-, 5- o 6-miembros saturado que comprende al menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O o S, tal anillo es opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3 .
- 35 Realización 22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$.
- 40 Realización 23. Un compuesto de acuerdo con la realización 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es hidroximetilo.
- Realización 24. Un compuesto de acuerdo con la realización 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es $CH_2NR^2R^3$ o $CH(CH_3)NR^2R^3$.
- 45 Realización 25. Un compuesto de acuerdo con la realización 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es alquilo C_1-C_3 y R^3 se selecciona a partir de alquilo C_1-C_3 , $C(O)$ -alquilo C_1-C_3 .
- Realización 26. Un compuesto de acuerdo con la realización 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 y R^3 junto con el átomo N al cual están fijados forman un anillo de 5- o 6-miembros saturado que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado a partir de N, O o S, tal anillo puede ser sustituido una o más de una vez por R^4 .
- 50 Realización 27. Un compuesto de acuerdo con la realización 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 y R^3 junto con el átomo N al cual están fijados forman un anillo de pirrolidina, oxazolidina, piperazina, morfolina, o tiomorfolina, tal anillo puede ser sustituido una o más de una vez por R^4 .
- 55 Realización 28. Un compuesto de acuerdo con las realizaciones 26 o 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es independientemente seleccionado a partir de alquilo C_1-C_3 , di(alquilo C_1-C_3)amino o dos R_4 fijados al mismo átomo de carbono forman un grupo oxo.
- 60 Realización 29. Un compuesto de acuerdo con las realizaciones 26 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, si R^4 está presente, está presente una, dos o tres veces.

Realización 30. Un compuesto de acuerdo con la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona a partir de

- 7-formil-*N*-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
N-(4,5-dicloropiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
- 5 *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
N-(5-cloropiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
 7-formil-*N*-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
N-(4,5-dimetilpiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
 7-formil-*N*-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
- 10 *N*-(5-cianopirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
 6-formil-*N*-(5-metilpiridin-2-il)-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazina-4(3*H*)-carboxamida;
 6-cloro-*N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
 7-formil-*N*-(6-metoxipirimidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
N-(5-cianopirazin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
- 15 *N*-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
 6-formil-*N*-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazina-4(3*H*)-carboxamida;
 6-fluoro-7-formil-*N*-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
N-(5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
N-(4,5-dicianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
- 20 7-formil-6-(hidroximetil)-*N*-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-etoxipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
 7-formil-6-metil-*N*-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
N-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
 7-formil-*N*-(5-(1-hidroxipentil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
- 25 *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
N-(4-cloro-5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-morfolinopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
N-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
- 30 *N*-(5-ciano-4-(2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
N-(5-cianopiridin-2-il)-6-ciclopropil-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
- 35 *N*-(5-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida;

- N*-(5-ciano-4-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-cianopiridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 5 *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 7-acetil-*N*-(5-cianopiridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 10 *N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 15 *N*-(5-ciano-4-(2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 20 *N*-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 25 ácido 2-(8-((5-cianopiridin-2-il)carbamoil)-2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acético;
- N*-(5-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 30 *N*-(5-ciano-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 35 *N*-(5-ciano-4-((2-metoxipropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-cloro-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 40 *N*-(4-(4-cloro-2-hidroxi-butoxi)-5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-ciclopropil-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;

- N*-(5-ciano-4-((3-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 5 *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(metoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 10 *N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 7-formil-6-(hidroximetil)-*N*-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 15 *N*-(5-ciano-4-((1-metilpiperidin-3-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((1-metilpiperidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 20 *N*-(5-fluoropiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-6-formil-¹³C-il-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-4-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 25 *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(quinuclidin-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 30 *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 7-formil-6-(hidroximetil)-*N*-(4-((2-metoxietil)amino)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(4-((dimetilamino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 35 *N*-(5-ciano-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((3-(dimetilamino)-2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((2-fluoroetil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 40 *N*-(5-ciano-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida
- N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;

- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-oxomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-idroxi-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 5 N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-etilpiridin-2-il)-6,7-diformil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida cloridrato;
- 10 N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)ossi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-metil-5-oxomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 15 6-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-(N-metilacetamido)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((2-idroxi-N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 20 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((N-(2-(dimetilamino)etil)acetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((N-(2-(dimetilamino)etil)metilsulfonamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 25 N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-metilacetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-metoxi-N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-oxotiomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 30 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((1,1-diosido-3-oxotiomorfolino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 35 N-(5-ciano-4-((1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)ossi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-(trifluorometoxi)etil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 6-(2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-ilmetil)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 40 N-(4-((2-(tert-butoxi)etil)amino)-5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-idroxi)etil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 45 N-(5-ciano-4-(2-idroxi)etoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-cianopiridin-2-il)-2-formil-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida;

- N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-2-formil-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 5 7-formil-N-(1-isopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 7-formil-N-(1-isopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 4-((8-((5-ciano-4-(2-metoxietil)amino)piridin-2-il)carbamoil)-2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-1-metil-3-oxopiperazina 1-oxido;
- 10 N-(5-ciano-4-((2-oxopiperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 15 N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroxi-4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 20 N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-6-formil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxamida;
- 2-((5-ciano-2-(7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina-1-carboxamido)piridin-4-il)amino)etil sulfato de hidrógeno;
- N-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 25 N-(5-ciano-4-(tiofen-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-(isopropiltio)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 30 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3,3,4-trimetil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 6-amino-N-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 35 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 40 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(2-metiltiazol-5-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(tiofen-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 45 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;

- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 5 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-oxomorfolino)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 10 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(2-oxooxazolidin-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; y
- 15 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.
- Realización 31. Un compuesto de acuerdo con la realización 30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona a partir de
- 20 (R)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (S)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (R)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 25 (S)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (R)-N-(5-ciano-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 30 (S)-N-(5-ciano-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (S)-N-(5-cloro-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (R)-N-(5-cloro-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 35 (S)-N-(5-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (R)-N-(5-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 40 (S)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (R)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (S)-7-formil-6-(hidroximetil)-N-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (R)-7-formil-6-(hidroximetil)-N-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 45 (S)-N-(5-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;

- (R)-N-(5-cloro-4-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (S)-N-(5-ciano-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 5 (R)-N-(5-ciano-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-(((1S,2R,3S,4R)-3-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 10 N-(5-ciano-4-(((1R,2S,3R,4S)-3-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-(((1R,2S,3S,4S)-3-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-(((1S,2R,3R,4R)-3-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 15 (S)-N-(5-ciano-4-((2-oxopiperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (R)-N-(5-ciano-4-((2-oxopiperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 20 (S)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroxi-4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (R)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroxi-4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida
- (S)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 25 (R)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (S)-N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-(tetrahydrofuran-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (R)-N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-(tetrahydrofuran-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 30 (R)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-metil-5-oxomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (S)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-metil-5-oxomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (R)-N-(5-ciano-4-((1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 35 (S)-N-(5-ciano-4-((1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 40 (S)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (S)-N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (R)-N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 45 (S)-N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;

- (R)-N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (S)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 5 (R)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- (S)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 10 (R)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-(((R)-1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(((S)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-(((R)-1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(((R)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 15 N-(5-ciano-4-(((S)-1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(((S)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-(((S)-1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(((R)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 20 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-(((3S,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-(((3R,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;
- 25 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.
- Realización 32. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 31.
- 30 Realización 33. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 31 y uno o más agentes terapéuticamente activos.
- Realización 34. Una combinación de acuerdo con la realización 33, en donde uno o más agentes terapéuticamente activos se seleccionan a partir de un agente anti-cancerígeno.
- 35 Realización 35. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 31 para uso como un medicamento.
- 40 Realización 36. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 31 para su uso en la inhibición de la actividad FGFR4 en un sujeto.
- Realización 37. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 31 para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad que es tratada mediante la inhibición de FGFR4 en un sujeto.
- 45 Realización 38. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 31 para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado a partir de cáncer.
- 50 Realización 39. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la realización 38 en donde el cáncer se selecciona a partir de cáncer hepático, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de prostata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de colon.
- Realización 40. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la realización 39, en donde el cáncer es cáncer hepático.
- 55

Dependiendo de la elección de los materiales de inicio y los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, en función del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención se entiende incluye todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Isómeros (R)- y (S)-ópticamente activos pueden prepararse utilizando sintonos quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o -trans. Todas las formas tautoméricas también son incluidas.

Como se utiliza en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición ácida o de adición alcalina de un compuesto de la invención. "Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de este invento y, que típicamente son biológicamente o de otra manera deseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o alcalinas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares de los mismos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Ácidos inorgánicos a partir de los cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Ácidos orgánicos de los cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido manólico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición alcalina farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

Bases inorgánicas a partir de las cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, sales y metales de amonio de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; sales particularmente apropiadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones alcalinos, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen esopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Cualquiera fórmula dada en la presente también tiene el propósito de representar formas no rotuladas así como también formas isotópicamente rotuladas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente rotulados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionados. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente rotulados como se definen en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales isótopos radioactivos, tales como ^3H , y ^{14}C , o aquellos en los cuales isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos rotulados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o visualización, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyen ensayo de distribución tisular de sustratos o fármacos, o tratamientos radioactivos de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Compuestos isotópicamente rotulados de la fórmula (I) pueden generalmente prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos anexos utilizando reactivos isotópicamente rotulados apropiados en cambio del reactivo no rotulado previamente empleado. Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en la presente se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de este invento se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

- Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co- cristales con formadores de co- cristales adecuados. Estos co- cristales pueden prepararse de compuestos de la fórmula (I) mediante procedimientos de formación de co- cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, 5 co- sublimación, co-fundición, o poner en contacto en solución compuestos de la fórmula (I) con el formador de co- cristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de co-cristales así formados. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la fórmula (I). Por ejemplo, la invención proporciona un co-cristal que comprende un compuesto de la fórmula (I) y un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido cítrico.
- 10 Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, preservativos (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antimicóticos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, preservativos, estabilizadores farmacológicos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, edulcorantes, 15 agentes sapófiros, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como se conocerá por aquellos con experiencia en el estado de la técnica (ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto en lo que respecta a cualquier vehículo convencional incompatible con el ingrediente activo, su uso es contemplado en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.
- El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una 20 cantidad del compuesto de la presente invención que producirá la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorará síntomas, aliviará condiciones, retardará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por FGFR4, o (ii) asociada con actividad FGFR4, o (iii) 25 caracterizada por la actividad (normal o anormal) de FGFR4; o (2) reducir o inhibir la actividad de FGFR4; o (3) reducir o inhibir la expresión de FGFR4. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz, al menos parcialmente para reducir o inhibir la actividad de FGFR4.
- 30 Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.
- Como se utiliza en la presente, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la reducción o supresión de una 35 condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.
- Como se utiliza en la presente, el término "tratar", o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar" o "tratamiento" se 40 refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden ser no discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar" o "que trata" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el comienzo o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.
- 45 Como se utiliza en la presente, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficia biológicamente, médicamente o mejora su calidad de vida a partir de tal tratamiento.
- Como se utiliza en la presente, el término "un," "una," "el", "los" y términos similares se utilizan en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) para cubrir formas tanto singulares como 50 plurales a menos que se indique lo contrario o claramente sea contradicho por el contexto.
- Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en la presente o de otra manera sea contradicho claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los Ejemplos, o terminología de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionada en la presente pretende solamente ilustrar mejor el invento y no implica limitación sobre el alcance del invento de otra manera reivindicado.
- 55 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) de los compuestos del presente invento puede presentarse en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50 % de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico, o al menos 99 % de exceso

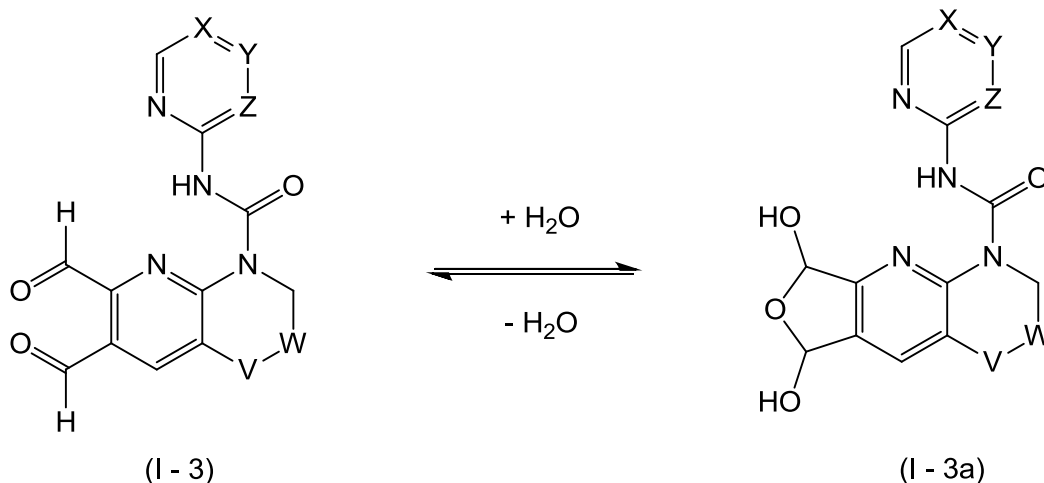
enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces no saturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)-.

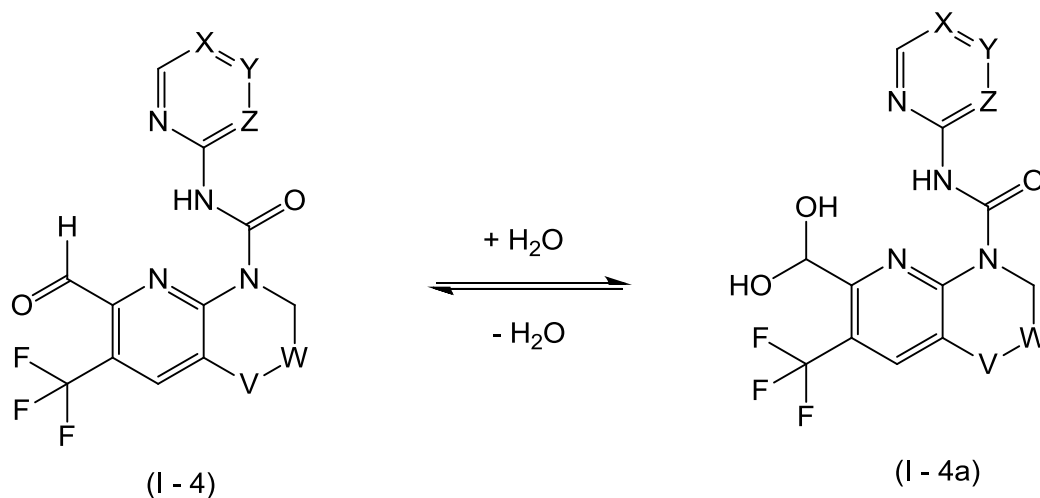
En consecuencia, como se utiliza en la presente un compuesto del presente invento puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

10 Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales o intermediarios pueden ser resueltos en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base óptimamente activos, y liberando el compuesto ácido o alcalino ópticamente activo. En particular, una fracción alcalina puede emplearse para separar los compuestos del presente invento en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di- *O,O'*- *p*-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor- 10- sulfónico. Los productos racémicos también pueden separarse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral. Además, los compuestos del presente invento, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o incluir otros solvatos utilizados para su cristalización. Los compuestos del presente invento pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que el invento incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto del presente invento (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas solventes. Tales moléculas solventes son las comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas por ser inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula solvente es agua.

Ejemplos de solvatos de los compuestos de la invención se representan a continuación (compuestos (I-3a) (I-4a)).



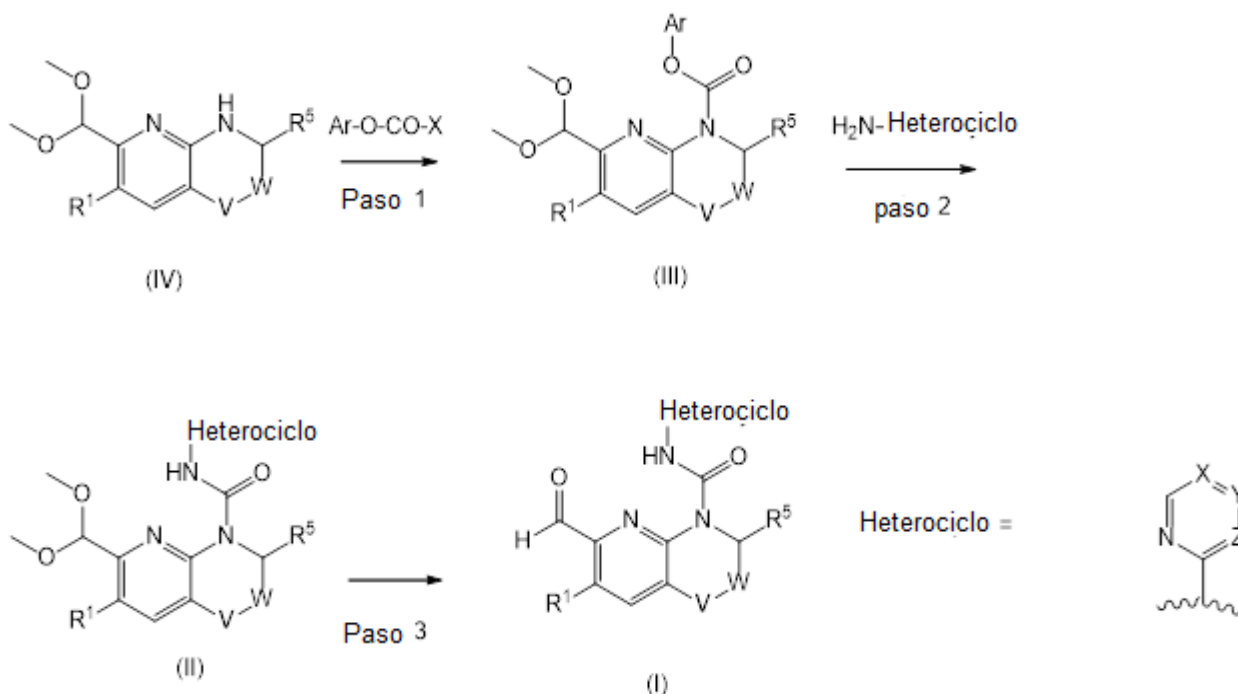


Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I - 3), (I - 4) y sus solvatos (I-3a), (I-4a) en donde V, W, X, Y y Z son como se definen en el presente documento en relación con un compuesto de la fórmula (I), también forman parte de la invención.

- 5 La presencia de solvatos puede ser identificada por una persona experta en la técnica con herramientas tales como RMN. Los compuestos del presente invento, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

Típicamente, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas proporcionados a continuación.

10 Esquema 1



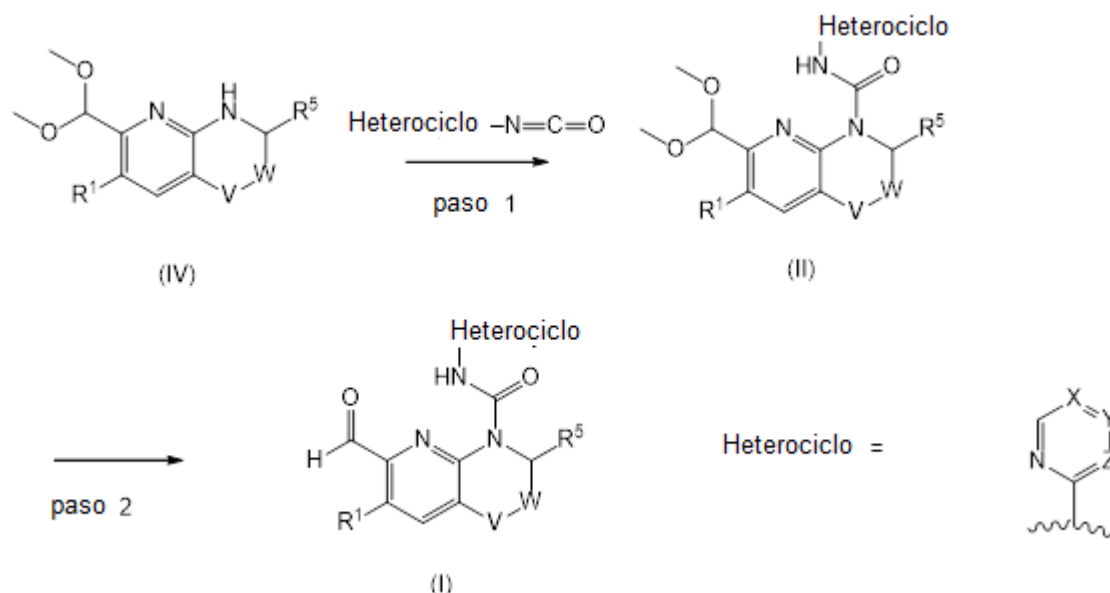
- 15 Paso 1: un compuesto de la fórmula (IV) en donde R^1 , R^5 , V y W son como se definen en el presente documento en relación a un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, una tetrahidronaftiridina o análogos relacionados, se activa con un agente de acilación ($Ar-O-CO-X_1$, en donde X_1 es un grupo saliente), tal como cloroformiato de fenilo o carbonato de difenilo para proporcionar un compuesto de carbamato de arilo de la fórmula (III). Ejemplos de grupos arilo adecuados (Ar) incluyen: fenilo, para-nitrofenilo, 4-fluorofenilo, pentafluorofenilo. La acilación del compuesto de la fórmula (IV) para preparar el compuesto de carbamato de arilo de la fórmula (III) puede ocurrir con o sin

activación. Un ejemplo de activación adecuada es la desprotonación con una base tal como hexametildisilazida de litio.

5 Paso 2: NH₂-heterociclo en donde X, Y, y Z son como se define en este documento en relación a un compuesto de la fórmula (I) desplaza la fracción OAr del compuesto arilcarbamato de la fórmula (III) en donde R¹, R⁵, V y W son como se definen en este documento en relación con un compuesto de la fórmula (I), ya sea directamente o con la activación, para proporcionar un compuesto de la fórmula (II) en donde R¹, R⁵, V y W son como se definen en el presente documento en relación a un compuesto de la fórmula (I). Un ejemplo de activación adecuada es la desprotonación con una base tal como hexametildisilazida de litio.

10 Paso 3: El grupo protector acetal del compuesto de la fórmula (II) en donde R¹, R⁵, V y W son como se define en este documento en relación a un compuesto de la fórmula (I) se elimina por tratamiento con ácido acuoso para proporcionar un compuesto de la fórmula (I). La captura del aldehído liberado como el correspondiente aducto de bisulfito de aldehído se puede utilizar como un medio para facilitar la purificación. El aducto de bisulfito puro puede entonces ser aislado, siendo un ejemplo mediante filtración, antes de la liberación del aldehído en una forma pura. Un ejemplo de condiciones adecuadas para la formación de aductos de bisulfito es el tratamiento con NaHSO₃ en agua. Un ejemplo de condiciones adecuadas para la desprotección aducto de bisulfito de nuevo al aldehído es el tratamiento con solución acuosa de NaHCO₃.

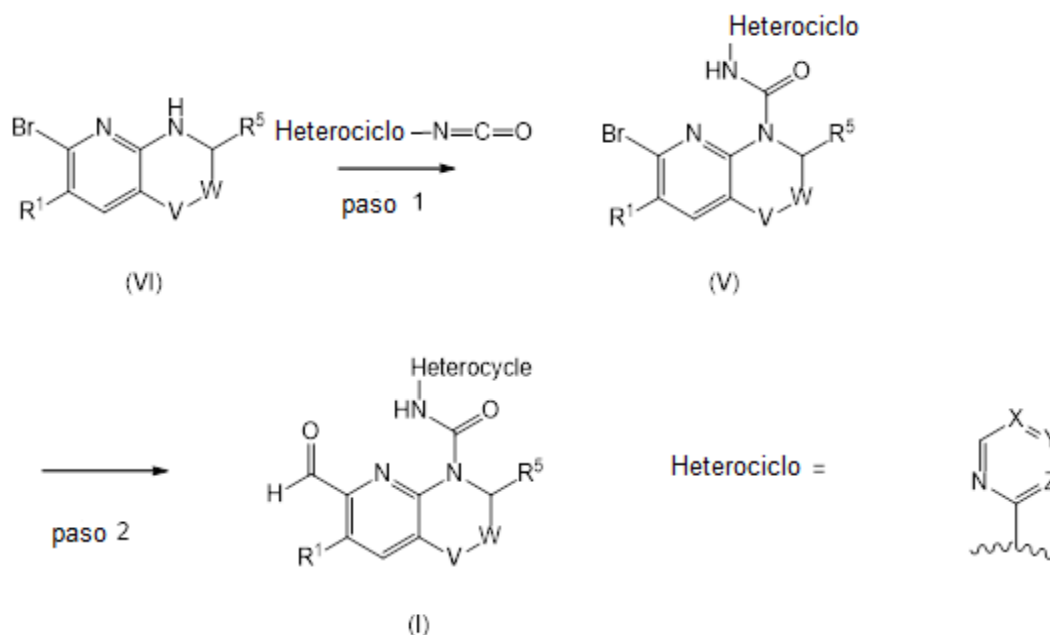
Esquema 2



20 Paso 1: El compuesto de la fórmula (IV) en donde R¹, R⁵, V y W son como se definen en el presente documento en relación a un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, un tetrahidronaftiridina o análogos relacionados, se hace reaccionar con un compuesto de isocianato (Heterociclo-N = C = O) en donde X, Y y Z son como se definen en el presente documento en relación a un compuesto de la fórmula (I), o un equivalente de isocianato que pueden liberar el isocianato in situ, para proporcionar un compuesto de la fórmula (II) en donde R¹, R⁵, V y W son como se definen en este documento en relación a un compuesto de la fórmula (I). Ejemplos de precursores de isocianato adecuados usados para preparar heterociclo-N=C=O incluyen carbamatos de fenilo, imidazoles de acilo, triazoles de acilo y cloruros de carbamoilo.

25 Paso 2: El grupo protector acetal del compuesto de la fórmula (II) en donde R¹, R⁵, V y W son como se define en este documento en relación a un compuesto de la fórmula (I) se elimina por tratamiento con ácido acuoso para proporcionar un compuesto de la fórmula (I).

30 Esquema 3

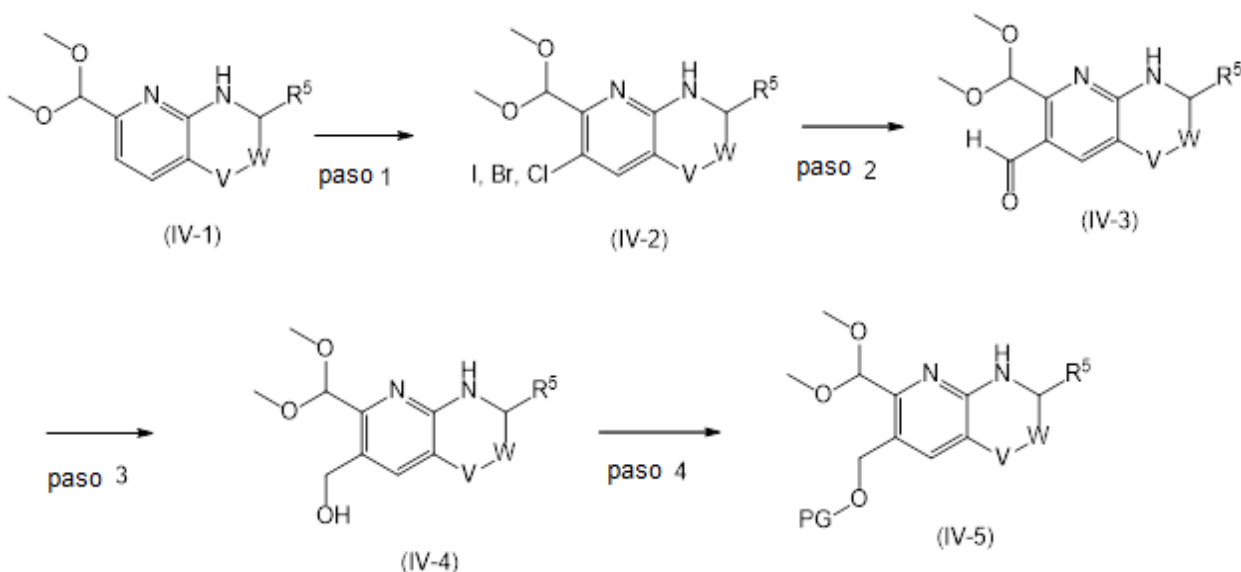


5 Paso 1: Un compuesto de la fórmula (VI) en donde R^1 , R^5 , V y W son como se definen en el presente documento en relación con un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, una tetrahidronaftiridina o análogo relacionado, se hace reaccionar con un compuesto de isocianato (Heterociclo-N = C = O) en donde X, Y y Z son como se definen en el presente documento en relación a un compuesto de la fórmula (I), o un equivalente de isocianato que puede liberar el isocianato in situ, para dar un compuesto de la fórmula (V) en donde R^1 , R^5 , V, W, X, Y y Z son como se definen en el presente documento en relación con un compuesto de la fórmula (I). Ejemplos de precursores de isocianato usados para preparar heterociclo-N=C=O adecuados incluyen carbamatos de fenilo, imidazoles de acilo, triazoles de acilo y cloruros de carbamoilo.

10 Paso 2: Un compuesto de la fórmula (V) en donde R^1 , R^5 , V, W, X, Y y Z son como se definen en el presente documento en relación con un compuesto de la fórmula (I) experimenta una reacción de intercambio halógeno-metal para generar un Intermediario organometálico de 2-piridilo. Ejemplos de reactivos adecuados para llevar a cabo este intercambio de halógeno-metal incluyen n-butil litio y terc-butil-litio. La especie de Intermediario organometálico 2-piridilo luego se formula con un reactivo de formilación adecuado, tal como DMF, para introducir el grupo 2-formilo y

15 proporcionar un compuesto de la fórmula (I).

Esquema 4



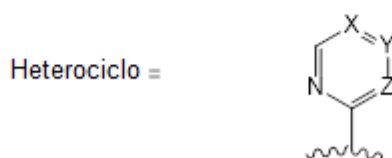
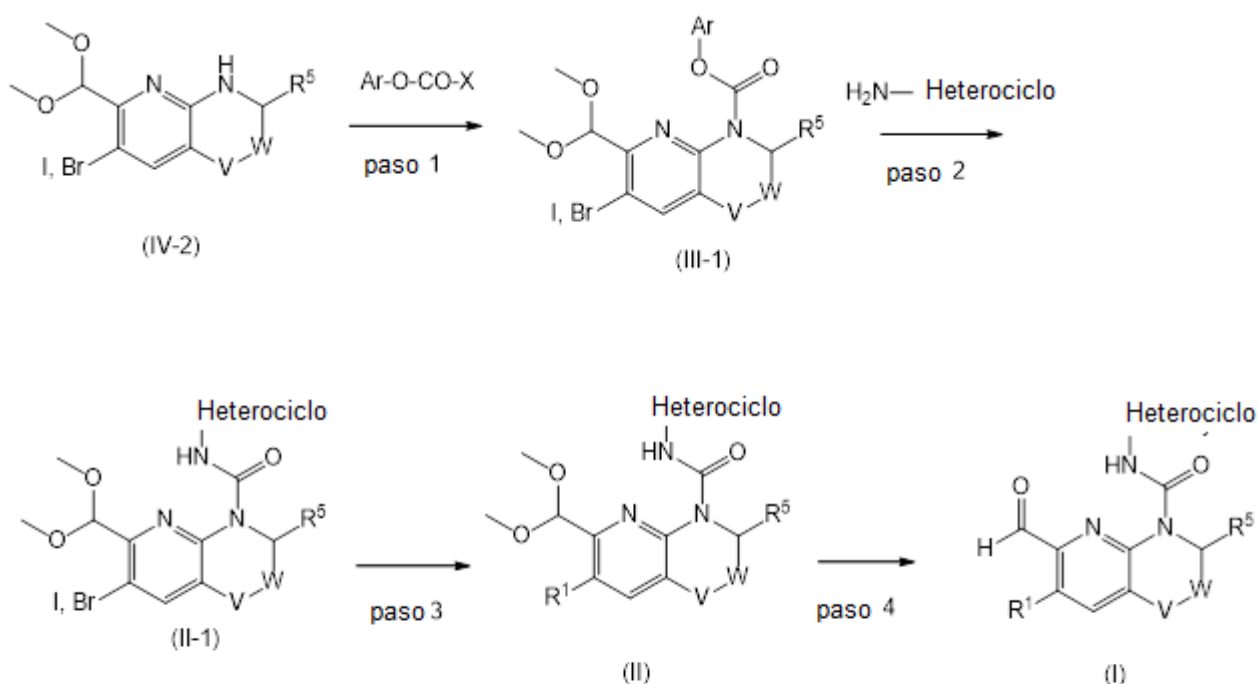
Un enfoque para la introducción de sustituyentes en la posición 3-piridilo, orto con respecto al grupo 2-formilo, se describe en el Esquema 4.

Paso 1: La bromación, cloración o yodación en la posición 3 de un compuesto de la fórmula (IV-1) en donde R^5 , V y W son como se definen en el presente documento en relación con un compuesto de la fórmula (I) se produce después del tratamiento con un agente de bromación, yodación o cloración adecuado tal como N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida o N-clorosuccinimida respectivamente, para proporcionar un compuesto de la fórmula (IV-2) en donde R^5 , V y W son como se definen en el presente documento en relación con un compuesto de la fórmula (I).

Paso 2: Los compuestos de la fórmula (IV-2) en donde R^5 , V y W son como se definen en el presente documento en relación con un compuesto de la fórmula (I) se pueden hacer reaccionar para proporcionar un compuesto de la fórmula (IV-3) en donde R^5 , V y W son como se define en este documento en relación con un compuesto de la fórmula (I), que puede ser utilizado como material de partida en los esquemas 1 y 2 mostrados anteriormente. Un compuesto de la fórmula (IV-3) se puede obtener mediante una reacción de intercambio de halógeno-metal seguido por formilación del Intermediario 3-metalado, tal como se indica en el paso 2. Combinaciones de reactivos adecuados incluyen n-butil litio y DMF.

Pasos 3 y 4: El compuesto de la fórmula (IV-3) en donde R^5 , V y W son como se definen en el presente documento en relación con un compuesto de la fórmula (I) pueden elaborarse además en la posición 3, un ejemplo es la reducción y protección del alcohol primario con un grupo protector apropiado (PG), tal como se describe en los pasos 3 y 4 respectivamente. Los reactivos adecuados para la etapa de reducción incluyen NaBH_4 y B_2H_6 , y un grupo protector adecuado sería un grupo trialkilsililo tal como tertbutildimetilsililo. Los intermediarios protegidos (por ejemplo el compuesto de la fórmula (IV-5) en donde R^5 , V y W son como se definen en el presente documento en relación a un compuesto de la fórmula (I)) se pueden acoplar luego para proporcionar compuestos de la fórmula (I), como se describe en los esquemas 1 y 2.

Esquema 5



Los intermediarios 3-bromados y 3-yodados (compuesto de la fórmula (IV-2) en donde R^5 , V y W son como se define en este documento en relación con un compuesto de la fórmula (I)), descritos en el esquema 4, se pueden convertir en los correspondientes derivados de urea, los pasos 1 y 2, siguiendo la metodología descrita en el esquema 1. La posición 3 puede luego ser elaborada aún más, siguiendo un número de enfoques que incluyen: intercambio de halógeno-metal y reacción con una fuente electrófila de flúor para introducir un sustituyente de 3-fluoro; reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con derivados de ácido borónico para introducir sustituyentes 3-alquilo y 3-cicloalquilo; trifluorometilación. Las combinaciones de reactivos adecuados para la reacción de fluoración

V se selecciona entre CH₂, O, CH (OH);

W se selecciona entre CH₂, CH₂CH₂, enlace;

R¹ se selecciona de hidrógeno; halógeno; AlquiloC₁-C₃; halo-alquiloC₁-C₃; hidroxi-alquiloC₁-C₃; Cicloalquilo C₃-C₆; CH₂NR²R³; CH(CH₃)NR²R³; alcoxiC₁-C₃alquiloC₁-C₃; CH₂CO₂H; C(O)H;;

5 R² se selecciona de entre alquiloC₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃)amino-alquiloC₁-C₃;

R³ se selecciona entre alquiloC₁-C₃, C(O)alquiloC₁-C₃, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂, S(O)₂CH₃;

o

10 R² y R³ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, N-óxido, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R⁴;

R⁴ se selecciona independientemente de alquiloC₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃) amino, C(O)CH₃, hidroxi;

o

15 dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

o

dos R⁴ unido al mismo átomo del anillo, forman un grupo oxo;

R⁵ se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

20 En una realización adicional, se proporciona un compuesto o sal del mismo seleccionado a partir del grupo que consta de:

6-cloro-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina;

6-bromo-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina;

6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina;

25 (2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metanol;

2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehído;

7-(dimetoximetil)-6-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina;

6-ciclopropil-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina;

1-(2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina;

30 7-(dimetoximetil)-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina;

6-(dimetoximet-¹³C-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina;

6-(dimetoximet-C-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina.

En otra realización, se proporciona un compuesto o sal del mismo seleccionado a partir del grupo que consta de:

fenil 6-bromo-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato;

35 fenil 6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato;

fenil 7-(dimetoximetil)-6-yodo-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato;

fenil 6-(difluorometil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato;

4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina;

5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-carbaldehído;

40 7-bromo-4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina;

- 1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona;
 4-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)morfolin-3-ona;
 (S)-1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona;
 (R)-1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona;
- 5 (R)-4-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-5-metilmorfolin-3-ona;
 (S)-4-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-5-metilmorfolin-3-ona;
 (S)-3-((tert-butildimetilsilil)oksi)-1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-2-ona;
 (R)-3-((tert-butildimetilsilil)oksi)-1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-2-ona;
 N-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-metilacetamida;
- 10 1-(2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-N-metilmetanamina;
 2-(trimetilsilil)etil 4-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato;
 (S)-3-amino-1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-2-ona;
 (R)-benzil (1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato;
 1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-2-ona;
- 15 6-(1-((tert-butildimetilsilil)oksi)etil)-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina;
 N-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida;
 N¹-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N²,N²-dimetiletane-1,2-diamina;
 N-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)metanesulfonamida;
 fenil 7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato;
- 20 4-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)tiomorfolin-3-ona;
 N-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-2-(dimetilamino)-N-metilacetamida;
 1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
 7-(dimetoximetil)-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina;
 N-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-metilmetanesulfonamida;
- 25 2-(dimetoximetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepina;
 (S)-benzil (1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato;
 (R)-1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-(dimetilamino)pirrolidin-2-ona;
 7-(dimetoximetil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina;
 fenil 7-(dimetoximetil)-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato;
- 30 (S)-6-bromo-7-(dimetoximetil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina;
 (R)-6-bromo-7-(dimetoximetil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina;
 (S)-1-((2-(dimetoximetil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona;
 1-((5-((tert-butildifenilsilil)oksi)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona;
 5-((tert-butildifenilsilil)oksi)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehida;
- 35 6-bromo-4-((tert-butildifenilsilil)oksi)-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina ;
 6-(1,3-dioxolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridina;
 1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3,3,4-trimetilpiperazin-2-ona;

fenil 7-(dimetoximetil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxilato;

7-(dimetoximetil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina;

Fenil 7-(dimetoximetil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxilato;

7-(dimetoximetil)-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina ;

5 7-(dimetoximetil)-6-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina;

1-(2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona;

4-(2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)morfolin-3-ona;

3-(2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxazolidin-2-ona;

7-(dimetoximetil)-6-(tetrahidrofuran-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina;

10 tert-butil 4-(2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato;

7-(dimetoximetil)-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina; y

6-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que comprende los pasos de:

15 a) convertir un compuesto de la fórmula (IV) como se define en el presente documento a un compuesto de la fórmula (III) tal como se define en este documento usando un reactivo adecuado;

b) acoplar el compuesto de la fórmula (III) como se define en el presente documento obtenido en la etapa a) con un compuesto de amina adecuado para proporcionar un compuesto de la fórmula (II) como se define en la presente;

20 c) desproteger el compuesto de la fórmula (II) como se define en el presente documento obtenido en la etapa b) para proporcionar un compuesto de la fórmula (I);

d) recuperar el compuesto así obtenible de la fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que comprende los pasos de:

25 a) acoplar un compuesto de la fórmula (IV) como se define en la presente con un compuesto de isocianato adecuado para proporcionar un compuesto de fórmula (II) como se define en la presente;

b) desproteger el compuesto de la fórmula (II) como se define en el presente documento obtenido en la etapa a) para proporcionar un compuesto de la fórmula (I);

30 c) recuperar el compuesto así obtenible de la fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (II), (III), (IV), (V) y (VI) como se define en el presente documento son útiles en la preparación de compuestos de la invención, por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I), así, en un aspecto, la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (II), (III), (IV), (V) o (VI) o sales de los mismos. En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (II), (III), (IV), (V) o (VI) o sales de los mismos en la producción de un compuesto de fórmula (I).

La invención también incluye cualquier variante de estos procesos, en los cuales un producto Intermediario obtenible en cualquier etapa de los mismos se utiliza como material de partida y el resto de pasos se llevan a cabo, o en los que los materiales de partida se forman *in situ* bajo condiciones de reacción, o en los cuales los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o material ópticamente puro. Los compuestos de la invención y los intermediarios también se pueden convertir unos a otros según métodos generalmente conocidos por expertos en el estado de la técnica.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la composición comprende al menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en el presente documento. Para propósitos de esta invención, a menos que se designe otra cosa, solvatos e hidratos se consideraran generalmente composiciones. Preferiblemente, vehículos farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares

de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas del presente invento pueden integrarse en una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes amortiguadores, así como también adyuvantes, tales como preservativos, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores y buffers, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con o más de:

- 10 a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, silicio, talco, ácido estearico, su sal de magnesio o calcio y/o glicol de polietileno;
- c) aglutinantes, ej, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona;
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y
- 15 e) absorbentes, colorantes, agentes sapófiros y edulcorantes.

En una realización, las composiciones farmacéuticas son cápsulas que comprenden el ingrediente activo sólo.

Las tabletas pueden tener revestimiento de película o revestimiento entérico según métodos conocidos en el estado de la técnica.

Composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires, soluciones o dispersiones sólidas. Las composiciones para uso oral son preparadas según cualquier método conocido en el estado de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservativos con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son apropiados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son revestidas o no revestidas mediante técnicas conocidas para retardar desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo, puede utilizarse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo es mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosos isotónicas, y los supositorios son ventajosamente preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o buffers. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones son preparadas según métodos convencionales de mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen 0.1- 75% aproximadamente, o contienen 1- 50% aproximadamente, del ingrediente activo.

Composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto del invento con un vehículo apropiado. Vehículos apropiados para liberación transdérmica incluyen solvatos farmacológicamente aceptables absorbentes para asistir en el pasaje a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de tasa para liberar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Composiciones apropiadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones en atomizador, por ejemplo, para liberación mediante aerosol o similares. Tales sistemas de liberación tópica serán en particular apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas, lociones, atomizadores para el sol y similares. Son así particularmente adecuados para utilizar en formulaciones tópicas, incluyendo

formulaciones cosméticas bien conocidas en la técnica. Estos pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de tonicidad, buffer y preservativos.

5 Como se utiliza en la presente una aplicación tópica también se refiere a una inhalación o a una aplicación intranasal. Estas pueden ser convenientemente liberadas en la forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, atomizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.

10 Los compuestos de la fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptables, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades moduladoras de FGFR4, por ejemplo, como se indica en pruebas in vivo según lo dispuesto en los ejemplos, y por lo tanto están indicados para la terapia o para su uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos herramienta.

15 Compuestos particularmente interesantes de la invención tienen buena potencia en los ensayos biológicos descritos en el presente documento. En otro aspecto, los compuestos deben tener un perfil de seguridad favorable. En otro aspecto, deben poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Además, el candidato farmacológico ideal existirá en una forma que sea estable, no-higroscópico y fácilmente formulado. Los compuestos de la invención son selectivos para FGFR4 sobre otros receptores, en particular con respecto a otros receptores de FGF, tales como FGFR1, FGFR2 y FGFR3. Así, la presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores selectivos de FGFR4.

20 Con respecto a su actividad como inhibidores de FGFR4, los compuestos de la fórmula (I) en forma de sal aceptable farmacéuticamente o libre, son útiles en el tratamiento de condiciones que están mediadas por la actividad de las proteínas FGFR4, como el cáncer, y/o que son sensibles (es decir, sobre todo de una manera terapéuticamente beneficiosa) a la inhibición de FGFR4, más especialmente una enfermedad o trastorno como se ha mencionado en el presente documento a continuación.

25 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer. En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rhabdomyosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de colon.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores malignos sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGFR4.

30 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores malignos sólidos caracterizados por la expresión positiva de KLB (beta-Kloto).

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores malignos sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGF19.

35 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores malignos sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores malignos sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGFR4 y de FGF19.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores malignos sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

40 Cualquier expresión positiva en FGFR4, KLB y /o FGF19 como se describe anteriormente se puede evaluar mediante métodos conocidos por el experto tales como por ejemplo RT-qPCR, transferencia Western, ELISA, inmunohistoquímica.

45 Por lo tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que puede ser tratada por la inhibición de FGFR4. En otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista anteriormente mencionada, adecuadamente cáncer hepático.

50 Así, como una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en terapia. En una realización adicional, la terapia es para una enfermedad que puede ser tratada por la inhibición de FGFR4. En otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista anteriormente mencionada, adecuadamente cáncer hepático.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad que se trata por la inhibición de FGFR4 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto adicional, la enfermedad se selecciona de la lista anteriormente mencionada, adecuadamente cáncer hepático.

- 5 En una realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer hepático. En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.
- 10 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer hepático. En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.
- 15 En una realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer hepático. En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.
- 20 En una realización de la presente invención, se proporciona (*R*)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer hepático. En otra realización de la presente invención, se proporciona (*R*)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.
- 25 En una realización de la presente invención, se proporciona (*S*)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer hepático.
- En otra realización de la presente invención, se proporciona (*S*)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.
- 30 En una realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer hepático.
- En una realización de la invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.
- 35 En una realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de cáncer hepático. En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en el tratamiento de tumores malignos sólidos caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.
- 40 En una realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer hepático.
- 45 En una realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.
- En una realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer hepático.
- 50 En una realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.
- 55 En una realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer hepático.

En una realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

- 5 En una realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer hepático.

10 En una realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

En una realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer hepático.

15 En una realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

20 En una realización de la presente invención, se proporciona (*R*)-*N*-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer hepático.

En una realización de la presente invención, se proporciona (*R*)-*N*-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de tumores sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

- 25 Los tumores sólidos caracterizados por la expresión positiva de FGFR4 y KLB incluyen, por ejemplo, cáncer hepático.

30 La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede ser en dosificación unitaria de 1- 1000 mg aproximadamente de ingrediente activo para un sujeto de 50- 70 kg aproximadamente, o 1-500 mg aproximadamente o 1-250 mg aproximadamente o 1-150 mg aproximadamente o 0.5-100 mg aproximadamente, o 1-50 mg aproximadamente de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de las mismas, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de la misma que se está tratando. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

35 Las propiedades de dosificación antes citadas son demostrables en pruebas *in vitro* y *in vivo* utilizando de manera ventajosa mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos del presente invento pueden aplicarse *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea de manera entérica, parenteral, de manera ventajosa, intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre aproximadamente 40 10^{-3} y 10^{-9} concentraciones molares. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede estar en el rango dependiendo de la ruta de administración, entre 0.1 y 500 mg/kg aproximadamente, o entre 1 y 100 mg/kg aproximadamente.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede evaluarse mediante los métodos *in vitro* descritos en los Ejemplos.

45 Los compuestos del presente invento pueden administrarse bien sea simultáneamente con, o antes de o después de, uno o más agentes terapéuticos. Los compuestos del presente invento pueden administrarse de manera separada, mediante la misma o diferente ruta de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o aumenta la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un compuesto de la invención. Así, en una realización, la invención proporciona una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes terapéuticamente efectivos.

55 En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I) y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultaneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por FGFR4. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la

fórmula (I) y los otros agentes terapéuticos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (I) y los otros agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.

En ciertos casos, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes anticancerígenos, agentes antialérgicos, agentes contra las náuseas (o antieméticos), analgésicos, agentes citoprotectores, y combinaciones de los mismos.

Los agentes anti-cáncer de particular interés para las combinaciones con los compuestos de la presente invención incluyen:

Inhibidores de tirosina quinasa; inhibidores del receptor de Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF); inhibidores del receptor de Factor de Crecimiento derivado de plaquetas; inhibidores del Receptor de Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFR); inhibidores de la quinasa Aurora; inhibidores de quinasa (CDK) dependientes de ciclina; inhibidores del punto de comprobación de la quinasa (CHK); *inhibidores de quinasa-1 dependiente de 3-fosfoinositida (PDK1 o PDPK1)*; inhibidores de Deshidrogenasa Quinasa de Piruvato (PDK); inhibidores de Proteína Quinasa B (PKB) o AKT ; activadores de Proteína quinasa C (PKC); inhibidores de B-RAF; inhibidores de C-RAF; moduladores del factor estimulador de la colonia de granulocitos humanos (G-CSF); Inhibidores RET; Inhibidores de tirosina quinasa 3 (FLT3) tipo FMS o CD135; inhibidores de c-KIT; inhibidores de Bcr / Abl quinasa; inhibidores de IGF-1R; Inhibidores de PIM quinasa; Inhibidores de MET; inhibidores del Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico 2 (receptor HER2) (también conocido como Neu, ErbB-2, CD340, o p185); inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); antagonistas de la vía Hedgehog; inhibidores de mTOR; inhibidores de fosfoinositida 3-quinasa (PI3K); Inhibidores de la familia de proteínas Bcl-2; inhibidores de proteína quinasa activada por mitógenos (MEK); inhibidores de P38 MAPK; inhibidores de JAK; Agentes alquilantes; Inhibidores de aromatasas; Inhibidores de topoisomerasa I; Inhibidores de topoisomerasa II; Inhibidores de la síntesis de ADN; Antagonistas de Folato o Antifolatos; Inmunomoduladores tales como uno o más de un activados de una molécula coestimuladora (por ejemplo, un agonista de uno o más de OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 o ligando CD83), o tales como uno o más de los inhibidores de una molécula de comprobación (por ejemplo, uno o más inhibidores de PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGFR beta); agonistas de los receptores proapoptóticos (PARAs) incluyendo DR4 (TRAILR1) y DR5 (TRAILR2); inhibidores de Fosfolipasa A2 (PLA2); inhibidores de SRC; inhibidores de la reabsorción osteoclástica ósea; Inhibidores de los receptores de somatostatina acoplados a Proteína G; Interleucina-11 y Interleucina-11 Sintética (IL-11); Eritropoyetina y eritropoyetina sintética; inhibidores del receptor del activador del factor nuclear κ B (RANK); Peptidocuerpos miméticos de trombopoyetina; estimuladores del crecimiento celular; inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC); modificadores de la respuesta biológica incluyendo terapéuticos tales como interferones, interleuquinas, factores estimulantes de colonias, anticuerpos monoclonales, vacunas (terapéuticas y profilácticas), terapia génica y agentes inmunomoduladores no específicos; antibióticos antitumorales; agentes anti-microtúbulos o anti-mitóticos; Alcaloides vegetales; Agentes anti-neoplásicos de taxano; inhibidores de Catepsina K; análogos de Eptilona B; inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP); Inhibidores Farnesil transferasa (FTI); agonistas de trombopoyetina (TpoR); inhibidores de proteosoma; inhibidores de la proteína cinética del huso (KSP) (también conocido como inhibidores de Eg5); inhibidores de quinasa tipo polo; inhibidores de esteroides suprarrenales; anti-andrógenos; esteroides anabólicos; inhibidores de proteasoma; agonistas de los receptores de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH); vacunas contra el VPH; agentes Quelantes del Hierro; anti-metabolitos; Bisfosfonatos; agentes demetilantes; Retinoides; Citocinas; supresores del receptor de estrógeno; Anti-estrógenos; moduladores de los receptores de estrógeno selectivo (SERMs); hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH); Progesteronas; inhibidores de 17 α -hidroxilasa/C17,20 liasa (CIP17A1); Varios agentes citotóxicos; Anticuerpo del receptor 4 de quemoquina C-C (CCR4); anticuerpos CD20; Conjugados de Fármaco con Anticuerpo CD20; Conjugados de Fármaco con Anticuerpo CD22; Conjugados de mAb-citotoxina CD30; Conjugados de Fármaco con Anticuerpo CD33; anticuerpos CD40; anticuerpos CD52; anticuerpos anti-CS1; anticuerpos CTLA-4; inhibidores de p53-MDM2; activadores de p53.

Algunos pacientes pueden experimentar reacciones alérgicas a los compuestos de la presente invención y/u otro agente (s) contra el cáncer durante o después de la administración, por lo tanto, los agentes anti-alérgicos se administran a menudo para reducir al mínimo el riesgo de una reacción alérgica. Agentes anti-alérgicos adecuados incluyen corticosteroides, antihistamínicos y broncodilatadores.

Algunos pacientes pueden experimentar náuseas durante y después de la administración del compuesto de la presente invención y / u otro agente (s) contra el cáncer, por lo tanto, se utilizan antieméticos en la prevención de náuseas (estómago superior) y vómitos.

Medicamentos para aliviar el dolor experimentado durante el período de tratamiento se prescribe a menudo para hacer que el paciente se sienta mejor.

En un esfuerzo para proteger las células normales de la toxicidad del tratamiento y para limitar la toxicidad de órganos, se pueden utilizar agentes citoprotectores (tales como neuroprotectores, eliminadores de radicales libres, cardioprotectores, neutralizadores de la extravasación de antraciclinas, nutrientes y similares), como una terapia adjunta.

En una realización, el invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

5 En un aspecto, la divulgación proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para retener de manera separada dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o empaque dividido en aluminio. Un ejemplo de tal kit es un paquete blister, como el que típicamente se utiliza para empaquetar tabletas, cápsulas y similares.

10 El kit del invento puede utilizarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las diferentes composiciones entre sí. Para ayudar en el cumplimiento terapéutico, el kit del invento típicamente comprende pautas para administración.

15 En las terapias de combinación del invento, el compuesto del invento y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto del invento y el otro terapéutico serán llevados juntos en una terapia de combinación: (i) antes de entregar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la pauta del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo durante administración secuencial del compuesto del invento y el otro agente terapéutico.

20 Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para tratar una enfermedad o condición mediada por FGFR4, en donde el medicamento es preparado para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o condición mediada por FGFR4, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la Fórmula (I).

25 La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por FGFR4, en donde el compuesto de la fórmula (I) se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por FGFR4, en donde el otro agente terapéutico se prepara para administración con un compuesto de la fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por FGFR4, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por FGFR4, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula (I).

35 La divulgación también se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I) para tratar una enfermedad o condición mediada por FGFR4, en donde el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o condición mediada por FGFR4, en donde el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con un compuesto de la fórmula (I).

En un aspecto, el otro agente terapéutico se selecciona a partir de un agente anti-cáncer.

40 Los siguientes ejemplos tienen el propósito de ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas son dadas en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones son realizadas bajo presión reducida, preferiblemente entre 15 mm Hg y 100 mm Hg aproximadamente (=20- 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de inicio es confirmada por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

45 Todos los materiales de inicio, precursores de síntesis, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en el estado de la técnica. Además, los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en el estado de la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Abreviaturas

Abreviatura	Descripción
aq.	acuoso
conc.	concentrado
DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre

ES 2 682 493 T3

dba	dibencilidanoacetona
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina, <i>N</i> -etil- <i>N</i> -isopropilpropan-2-amina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2- dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Hexadeuterodimetil sulfóxido
dppf	1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno
DSC	Calorimetría de barrido diferencial
ESI-MS	Espectroscopia de masas con electrospray de ionización
h	hora
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
KHMDS	hexametildisilazuro potásico
l/ml	Litro/ mililitro
LC-MS	Cromatografía líquida y espectrometría de masas
LHMDS	Hexametildisilazuro de litio
M	molar
min	Minutos
mp	punto de fusión
MW	microondas
mw	Peso molecular
m/z	Relación masa-carga
NBS	<i>N</i> -bromosucinimida
NCS	<i>N</i> -clorosucinimida
NIS	<i>N</i> -yodosucinimida
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona, 1-metil-2-pirrolidinona
RMN	Resonancia magnética nuclear
Org.	orgánico
RP	Fase inversa
sat	saturado
SFC	Cromatografía de fluido supercrítico
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio

TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
t _R o Rt	tiempo de retención (si no se indica, en minutos)
UPLC	Cromatografía líquida de ultra-rendimiento

Detalles Analíticos

- 5 RMN: Las mediciones se realizaron en un espectrometro *Bruker Ultrashield™ 400* (400 MHz), *Bruker Ultrashield™ 600* (600 MHz), *400 MHz DRX Bruker CryoProbe* (400 MHz) o un espectrómetro *500 MHz DRX Bruker CryoProbe* (500 MHz) utilizando o no trimetilsilano como un estándar interno. Los desplazamientos químicos (δ-valores) se presentan en ppm campo abajo de tetrametilsilano, los patrones de partición espectros se designan como singulete (s), doblete (d), doblete de doblete (dd), triplete (t), cuádruplete (q), multiplete o más señales solapadas (m) y señal amplia (br). Los solventes se dan en parentesis.
- 10 DSC: Las mediciones de DSC se realizaron utilizando un Q2000 DSC (TA Instruments, New Castle, DE, EE.UU.) equipado con un Sistema Refrigerado DSC de refrigeración (TA Instruments, New Castle, DE, EE.UU.). Los datos fueron tratados matemáticamente usando el Software residente Universal Analysis®. La calibración de la temperatura y el calor de fusión se llevó a cabo con indio como material de referencia. Las muestras se analizaron en bandejas de aluminio abiertas y se escanearon bajo una purga de nitrógeno con una tasa de calentamiento de 10° C / min de 20 a 300 °C.
- 15 UPLC-MS 1:
 Sistema: Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ.
 Columna: Acquity HSS T3 1.8 µm 2.1x50mm.
 Flujo: 1,2 ml/min Temperatura de la columna: 50 ° C
- 20 Gradiente: de 2 a 98% B en 1.4 min, A = agua + 0.05% ácido fórmico + acetato de amonio 3.75 mM, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%.
 UPLC-MS 2:
 Sistema: Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ.
 Columna: Acquity HSS T3 1.8 µm 2.1x50mm.
 Flujo: 1,2 ml/min Temperatura de la columna: 50 ° C
- 25 Gradiente: de 2 a 98% B en 9.4 min, A = agua + 0.05% ácido fórmico + acetato de amonio 3.75 mM, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%.
 UPLC-MS 3:
 Sistema: Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ.
 Columna: Acquity HSS T3 1.8 µm 2.1x50mm.
- 30 Flujo: 1,0 ml/min Temperatura de la columna: 60° C
 Gradiente: de 2 a 98% B en 1.4 min, A = agua + 0.05% ácido fórmico + acetato de amonio 3.75 mM, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%.
 UPLC-MS 4:
 Sistema: Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ.
- 35 Columna: Acquity HSS T3 1.8 µm 2.1x50mm.
 Flujo: 1,0 ml/min Temperatura de la columna: 60° C
 Gradiente: de 2 a 98% B en 9.4 min, A = agua + 0.05% ácido fórmico + acetato de amonio 3.75 mM, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%.
 UPLC-MS 5:

Sistema: Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ.

Columna: Sunfire C18 3.5 µm 2.1x20mm.

Flujo: 0,62 ml/min Temperatura de la columna: 40° C

5 Gradiente: de 5 a 100% B en 4 min, A = agua + 0.1% ácido trifluoroacético, B = acetonitrilo + 0.1% ácido trifluoroacético.

UPLC-MS 6:

Sistema: Waters Acquity Ultra Performance con detector Waters SQ.

Columna: Acquity HSS T3 1.8 µm 2.1x50mm.

Flujo: 1,0 ml/min Temperatura de la columna: 60° C

10 Gradiente: de 2 a 98% B en 1.4 min, A = agua + 0.05% ácido fórmico + acetato de amonio 3.75 mM, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%.

UPLC-MS 7:

Sistema: Waters Acquity Ultra Performance con detector Waters SQ.

Columna: Acquity HSS T3 1.8 µm 2.1x50mm.

15 Flujo: 1,0 ml/min Temperatura de la columna: 60° C

Gradiente: de 2 a 98% B en 1.4 min, A = agua + 0.05% ácido fórmico + acetato de amonio 3.75 mM, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%.

UPLC-MS 8:

Sistema: Waters Acquity Ultra Performance con detector Waters SQ.

20 Columna: Acquity HSS T3 1.8 µm 2.1x50mm.

Flujo: 1,4 ml/min Temperatura de la columna: 60° C

Gradiente: de 1 a 98% B en 1.4 min, A = agua + 0.05% ácido fórmico + acetato de amonio 3.75 mM, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%.

Métodos Preparativos

25 Sistema de Cromatografía Ultra-rápida

Sistema: Teledyne ISCO, CombiFlash Rf.

Columna: cartuchos RediSep® Rf pre-empacados.

Las muestras se absorbieron en Isoluto, o en gel de sílice, o se aplicaron como soluciones.

Cromatografía de fluido supercrítico (SFC 1):

30 Sistema: Pre-sistema Waters SFC 100 con un detector de Arreglo de Fotodiodos Waters 2998 (PDA) y un detector de masas Waters 3100.

Dimensión de Columna: 250 x 30 mm

Columnas:

Fabricante	código	Nombre	Tamaño de Partícula	Tamaño de Poro
Princeton	PPU	Propil-piridil-urea	5 µm	100 Å
	4EP	4 Etilpiridina	5 µm	60 Å
	DEAP	Dietilaminopropilo	5 µm	60 Å
Reposil	NH2	Amino	5 µm	100 Å

ES 2 682 493 T3

	DNH	Diamino	5 µm	100 Å
	SiOH	Síce	5 µm	100 Å
Waters	Hilic	Sílicem Atlantis OBD	5 µm	100 Å

Flujo: Presión de retorno de 100 ml / min 120 bar

Gradiente: elución optimizada por gradiente utilizando CO₂/MeOH supercrítico.

HPLC de Fase Inversa (RP 1):

5 Sistema: Sistema Waters de HPLC preparado con un detector UV Waters 2487, detector de absorbancia Dual I, detector de MS Waters micromassZQ

Columna: SunFire Prep, C-18 OBD, 100 x 30 mm, 5 µm, or 100 x 19 mm, 5 µm.

Gradiente: elución optimizada por gradiente utilizando acetonitrilo/agua que contiene TFA al 0.1% cada uno.

HPLC de Fase Inversa (RP 2):

10 Sistema: Unidad de control Büchi C-620, recolector de fracciones Büchi C-660, módulos de bomba Büchi C-605
Detector, Fotometro C-635 Büchi UV

Columna: Büchi Sepacore C18 80 g

Gradiente: elución optimizada por gradiente utilizando acetonitrilo/agua que contiene ácido fórmico al 0.1%.

HPLC de Fase Inversa (RP 3):

15 Sistema: Sistema HPLC preparativa Gilson con sistema de recolección activado por UV (254 nm).

Columna: Sunfire Prep C18 OBD 5 µm 30 x 100 cm, temperatura 25 °C

Gradiente: gradiente desde 5-100% acetonitrilo en agua que contiene 0.1% TFA durante 20 minutos, tasa de flujo 30 ml/min.

HPLC de Fase Inversa (RP 4):

20 Sistema: Sistema HPLC preparativa Gilson con sistema de recolección activado por UV (254 nm).

Columna: Sunfire Prep C18 OBD 5 µm 30 x 100 cm, temperatura 25 °C

Gradiente: gradiente desde 5-40% acetonitrilo en agua que contiene 0.1% TFA durante 20 minutos, tasa de flujo 30 ml/min.

HPLC de Fase Inversa (RP 5):

25 Sistema: Sistema HPLC preparativa Gilson PLC 2020

Detector: detector d emicroprocesador controlado por la absorbancia; longitud de onda de variable dual UV/VIS (190-700nm)

Columna: Reprosil 100, C18, 5 µm, 250 x 30 cm

Gradiente: gradiente desde 30-60% acetonitrilo en agua que contiene 0.1% TFA durante 25 minutos.

HPLC de Fase Inversa (RP 6):

30 Sistema: Sistema HPLC preparativa Gilson PLC 2020

Detector: detector d emicroprocesador controlado por la absorbancia; longitud de onda de variable dual UV/VIS (190-700nm)

Columna: Reprosil 100, C18, 5 µm, 250 x 30 cm

Gradiente: gradiente desde 560% acetonitrilo en agua que contiene 0.1% TFA durante 25 minutos.

35 Intermediarios

Intermediario 1: 7-(dimetoximetil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida;

5 A una solución de fosgeno (solución al 20% en tolueno, 0.265 ml, 0.504 mmol) en THF (2 ml) se añadió trietilamina (0.20 ml, 1.44 mmol). Posteriormente, se añadió por goteo una solución de 7 (dimetoximetil) -1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 4, 100 mg, 0.480 mmol) en THF (2 ml). La suspensión amarilla resultante se agitó durante 15 min, luego se añadió 5-(trifluorometil)piridin-2-amina (93 mg, 0.576 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2.5 días. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.39 (s, 6H), 2.86 (t, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 1.29 min; ESI-MS 397.0 [M+H]⁺.

10 Intermediario 1A: 6-bromo-N-(5-metilpiridin-2-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida a partir de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina y 5-metilpiridin-2-amina, reaccionando de manera análoga a la preparación del intermediario 1 (UPLC-MS 1) t_R 1.12 min; ESI-MS 349.0, 351.0 [M+H]⁺.

15 Intermediario 2: N-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

20 Una solución de 7-(dimetoximetil) -3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) carboxilato de fenilo (Intermediario 3, 262 mg, 0.798 mmol) y 2-amino-5-cianopiridina (190 mg, 1.60 mmol) en THF (7.5 ml) a -15° C en atmósfera de argón se trató por goteo con LHMDs (1 M en THF, 1.60 ml, 1.60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -15° C durante 25 min y luego se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 1) t_R 1.09 min; ESI-MS 354.1 [M+H]⁺.

Intermediario 2A: N-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H) carboxamida.

25 A partir del Intermediario 3 y 5-aminopiridina-2-carbonitrilo, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 2. (UPLC-MS 1) t_R 1,08 min, ESI-MS 355.3 [M + H] +.

Intermediario 2B: N-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 3 y 68C, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 2. (UPLC-MS 1) t_R 1,11 min, ESI-MS 384.0 [M + H] +.

30 Intermediario 2C: 6-bromo-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il) 2H-pirido [3,2-b] [1,4] oxazina-4 (3H) carboxamida.

A partir de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-b] [1,4]oxazina y 5- (trifluorometil) piridin-2-amina, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación de los Intermediarios 2 y 3. (UPLC-MS 1) t_R 1,28 min, ESI-MS 402,9, 404,9 [M + H] +.

35 Intermediario 2D: 6-bromo-7-(dimetoximetil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

A partir del Intermediario 11 y 5- (trifluorometil) piridin-2-amina, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del compuesto Intermediario 2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,56 (s, 1H) 8,70-8,75 (m, 1H) 8,26 (d, 1H) 8,16 (dd, 1H) 7,99 (s, 1H) 5,59 (s, 1H) 3,91-3,98 (m, 2H) 3,39 (s, 6H) 2,85 (t, 2H) 1,86-1,96 (m, 2H).

40 Intermediario 2E: N-(5-cloro-4 - ((2- (isopropilsulfonyl) fenil) amino) pirimidin-2-il) -7- (dimetoximetil) -3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) carboxamida.

A partir de Intermediarios 3 y 13, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 2. (UPLC-MS 1) t_R 1,26 min, ESI-MS 561.1 [M + H] +.

Intermediario 2F: N-(4,5-dicianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) carboxamida.

45 A partir del Intermediario 3 y 6-amino-piridina-3,4-dicarbonitrilo, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 2. (UPLC-MS 1) t_R 1,15 min, ESI-MS 379.1 [M + H] +.

Intermediario 2G: N-(5-ciano-4-etoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 3 y 15, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 2. (UPLC-MS 1) t_R 1,18 min, ESI-MS 398.2 [M + H] +.

Intermediario 2H: 6-bromo-N-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) carboxamida.

A partir del Intermediario 11 y 2-amino-5-cianopiridina, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 2. (UPLC-MS 1) tR 1,18 min, ESI-MS 432,0, 434,0 [M + H] +.

Intermediario 2I: N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

- 5 A partir de los Intermediarios 3 y 20, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 2. (UPLC-MS 3) tR 1,14 min, ESI-MS 428.2 [M + H] +.

Intermediario 2J: N-(4-cloro-5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 3 y 16, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 2. (UPLC-MS 3) tR 1,26 min, ESI-MS 388.1 [M + H] +.

- 10 Intermediario 2K: (racémico) N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 3 y 34, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 2. (UPLC-MS 3) tR 1,20 min, ESI-MS 454.5 [M + H] +.

- 15 Intermediario 2L: (racémico) N-(5-ciano-4-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 3 y 34A, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 2. (UPLC-MS 3) tR 1,10 min, ESI-MS 440.1 [M + H] +.

Intermediario 2 M: (racémico) N-(5-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

- 20 A partir de los Intermediarios 3 y 34B, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 2. (UPLC-MS 3) tR 1,28 min, ESI-MS 468.2 [M + H] +.

Intermediario 2N: N-(5-ciano-4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

- 25 A partir de los Intermediarios 3 y 67, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 2. (UPLC-MS 3) tR 0,77 min, ESI-MS 441.2 [M + H] +.

Intermediario 2O: (racémico) N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 3 y 20A, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 2. (UPLC-MS 3) tR 1,14 min, ESI-MS 440.4 [M + H] +.

- 30 Intermediario 3: 7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de fenilo.

Una solución de 7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 4, 2 g, 9.60 mmol) y carbonato de difenilo (4.11 g, 19.21 mmol) en THF (40 ml) a -15° C se trató con LHMDs (1 M en THF, 13.3 ml, 13.3 mmol) durante 0.5 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado, se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 80 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 25: 75) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.65 (d, 1 H), 7.46 - 7.38 (m, 2 H), 7.27 - 7.18 (m, 4H), 5.17 (s, 1 H), 3.87 - 3.80 (m, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.83 (t, 2 H), 2.00 - 1.92 (m, 2 H).

- 35

Intermediario 4: 7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

- 40 Se utilizó el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.*, 2004, 69 (6), pp 1959-1966. En un reactor de tanque de presión de 5-l (5 atm) se colocó 2 (dimetoximetil)-1,8-naftiridina (Intermediario 5, 200 g, 979 mmol), etanol (3 l), PtO₂ (12 g). El reactor se evacuó y se purgó tres veces con nitrógeno, seguido de purgado con hidrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a 23° C bajo una atmósfera de hidrógeno. Esta reacción se repitió cuatro veces. Los sólidos se separaron mediante filtración y la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.
- 45

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.14 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.47 - 6.41 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.23 (s, 6H), 2.64 (t, 2H), 1.73 - 1.79 (m, 2H).

Intermediario 5: 2-(dimetoximetil)-1,8-naftiridina.

Se utilizó el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.*, 2004, 69 (6), pp 1959–1966. En un matraz de 4 cuellos de fondo redondo de 20 l se colocó 2-aminopiridina-3-carbaldehído (1.000 g, 8.19 mol), 1,1-dimetoxipropan-2-ona (1.257 g, 10.64 mol), etanol (10 l), y agua (2 l). Esto fue seguido por la adición de una solución de hidróxido de sodio (409.8 g, 10.24 mol) en agua (1000 ml) por goteo con agitación a 0-15° C. La solución se agitó durante 3 h a 0-20° C y luego se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con 3x1200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se lavó con 3x300 ml de hexano y el sólido se recolectó por filtración. Esto dio como resultado el compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.11 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.41 (s, 6H).

10 Intermediario 6: *N*-(5-cianopirimidin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una solución de 7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H) carboxilato de fenilo (Intermediario 3, 50 mg, 0.152 mmol) en THF (1,5 ml) se trató con 2-amino-5-cianopirimidina (45.7 mg, 0.381 mmol), se enfrió a 0° C y se trató con LHMDS (1 M en THF, 0.305 ml, 0.305 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 1 h, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. Se añadió más 2-amino-5-cianopirimidina (22.9 mg, 0.190 mmol) y LHMDS (1 M en THF, 0.152 ml, 0.152 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 35 min, se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100). Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se volvieron a purificar mediante cromatografía de fase inversa (cartucho C18 de 13 g, TFA al 0.1% en agua / acetonitrilo 95: 5 a 5:95). Las fracciones que contenían el producto se trataron con NaHCO₃, se concentraron hasta que el solvente orgánico fue eliminado y se extrajeron con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 1) t_R 0.87 min; ESI-MS 355.2 [M+H]⁺.

25 Intermediario 6A: 7-(dimetoximetil)-*N*-(6-metoxipirimidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida. A partir del Intermediario 3 y 6-metoxipirimidin-4-amina, estos se hacen reaccionar de manera análoga a la preparación del Intermediario 6. (UPLC-MS 1) t_R 1.06 min; ESI-MS 360.2 [M+H]⁺.

Intermediario 7: 6-cloro-*N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una solución de 6-cloro-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 8, 50 mg, 0.206 mmol) en DCM (2 ml) se trató con trietilamina (0.144 ml, 1.03 mmol) y el Intermediario 9 (161 mg, 0.412 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó dos veces mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos / EtOAc) y luego mediante cromatografía de fase inversa (cartucho C18 de 4.3 g, TFA al 0.1% en agua / acetonitrilo 95: 5 a 5:95) las fracciones de producto fueron tratadas con NaHCO₃ acuoso saturado y se concentraron hasta que el solvente orgánico fue eliminado, se extrajeron con DCM (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 1) t_R 1.15 min; ESI-MS 387.8 [M+H]⁺.

Intermediario 8: 6-cloro-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

40 Una solución 7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 4, 200 mg, 0.960 mmol) en MeCN (5 ml) se trató con *N*-clorosuccinimida (145 mg, 1.086 mmol), se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró; el residuo se trató con Et₂O y EtOAc, se lavó con agua (2x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) las fracciones que contenían el producto se concentraron. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó dos veces agua (2x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido. (UPLC-MS 1) t_R 0.68 min; ESI-MS 243.1 [M+H]⁺.

Intermediario 9: 6-aminonicotinonitrilo activado

Se añadió cloruro de oxalilo (14. ml, 168 mmol) a dioxano (160 ml). La mezcla resultante se calentó a 90° C, se trató con una solución de 6-aminonicotinonitrilo (2 g, 16. mmol) en dioxano (30 ml) y se agitó a 90° C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar el Intermediario 9 como un sólido marrón.

Intermediario 10: 7-(dimetoximetil)-6-fluoro-*N*-(5-trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

55 Una solución de 6-bromo-7-(dimetoximetil)-*N*-(5-trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 2D, 50 mg, 0.105 mmol) en THF (1 ml) a -78° C bajo argón se trató por goteo con *n*-BuLi (1.5 M en hexano, 0.154 ml, 0.231 mmol). La solución marrón resultante se agitó durante 2 min, luego se añadió una solución de *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonyl) bencenosulfonamida (80 mg, 0.254 mmol) en THF (0.5 ml). La solución amarilla

resultante se agitó a -78° C durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 60: 40) las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 1) t_R 1.25 min; ESI-MS 415.1 [M+H]⁺.

Intermediario 11: 6-bromo-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de fenilo.

Una solución de 6-bromo-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 12, 2.28 g, 7.94 mmol) y carbonato de difenilo (2.13 g, 9.93 mmol) en THF (40 ml) a -17° C se trató por goteo durante 5 min con LHMDs (1 M en THF, 8.34 ml, 8.34 mmol). La mezcla de reacción de color amarillo se agitó durante 30 min, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 80 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (s, 1H) 7.37 - 7.45 (m, 2H) 7.19 - 7.28 (m, 3H) 5.46 (s, 1H) 3.80 - 3.87 (m, 2H) 3.29 (s, 6H) 2.84 (t, 2H) 1.90 - 2.00 (m, 2H).

Intermediario 12: 6-bromo-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

En un matraz de 4 cuellos de fondo redondo de 3 l se colocó 7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 4, 114.6 g, 550.3mmol) en acetonitrilo (2 l). Esto fue seguido por la adición de NBS (103 g, 578 mol) en porciones con agitación a 25° C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 25° C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se diluyó con 1000 ml de éter dietílico. La mezcla se lavó con 3x100 ml de hielo / agua. La fase acuosa se extrajo con 2x100 ml de éter dietílico y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1x100 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. LC- MS: (ES, m/z): 286.03 [M+H]⁺. ¹H-RMN: (300MHz, CDCl₃) δ 1.86 - 1.94 (2H, m), 2.70 - 2.74 (2H, m), 3.9 - 3.43 (2H, m), 3.47 (6H, s), 5.23 (1H, s), 5.58 (1H, s), 7.29 (1H, s).

Intermediario 13: 5-cloro-N⁴-(2-(isopropilsulfonil) fenil) pirimidina-2,4-diamina.

En un tubo sellado, se agitó una mezcla de 2,5-dicloro-N(2 (isopropilsulfonil) fenil) pirimidin-4-amina (100 mg, 0.289 mmol) y amoníaco (2 M en 2-propanol, 1.44 ml, 2.89 mmol) en 2-propanol (1.5 ml) a 80°C durante 2 días, luego se añadió amoníaco (2 M en 2-propanol, 1.44 ml, 2.89 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80° C durante 7 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó; luego la mezcla cruda se diluyó con EtOAc y se lavó con agua; luego la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como una resina amarilla. (UPLC-MS 1) t_R 0.83 min; ESI-MS 327.0 [M+H]⁺.

Intermediario 14: 7-(dimetoximetil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una solución de 6-bromo-7-(dimetoximetil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 2D, 100 mg, 0.210 mmol) en THF (2 ml) a -78° C bajo argón se trató por goteo con n-BuLi (1.5 M en hexano, 0.309 ml, 0.463 mmol). La solución marrón resultante se agitó durante 2 min y luego se añadió DMF (0.1 ml, 1.29 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a -78° C durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos / EtOAc 100: 0 a 0: 100) las fracciones que contienen 7-(dimetoximetil)-6-formil-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida se concentraron para proporcionar un sólido blanco. Este material se disolvió en MeOH (2 ml) y DCM (1 ml), se trató a temperatura ambiente con NaBH₄ (6.36 mg, 0.168 mmol) y se agitó durante 0.5 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl y se extrajo con DCM (3x) las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 1) t_R 1.10 min; ESI-MS 421.0 [M+H]⁺.

Intermediario 15: 6-amino-4-etoxicotinonitrilo.

Se cargó 6-amino-4-cloronicotinonitrilo (Intermediario 16, 40 mg, 0.260 mmol) y EtOH (0.076 ml, 1.302 mmol) en un vial sellado. Se añadió NMP (1.5 ml) a la mezcla a temperatura ambiente, seguido por NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 62.5 mg, 1.56 mmol). Luego la mezcla se calentó a 70°C durante 2.5 días. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se lavó con agua (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige. (UPLC-MS 1) t_R 0.50 min; ESI-MS 164.0 [M+H]⁺.

Intermediario 16: 6-amino-4-cloronicotinitrilo.

5 Se cargó 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina (500 mg, 2,41 mmol), cianuro de zinc (297 mg, 2.53 mmol), zinc (31.5 mg, 0.482 mmol), Pd₂(dba)₃ (221 mg, 0.241 mmol), dppf (267 mg, 0.482 mmol) y DMA (20 ml) en un matraz bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 70° C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (2x) y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 24 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 58: 42) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige. (UPLC-MS 1) t_R 0.57 min; ESI-MS 154.0 [M+H]⁺.

10 Intermediario 17: 7-(dimetoximetil)-6-metil-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

15 Se cargó 6-bromo-7-(dimetoximetil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 2D, 50 mg, 0.105 mmol), trimetilboroxina en (50% en THF, 39.6 mg, 0.158 mmol), Na₂CO₃ (2 M en agua, 0.053 ml, 0.105 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (7.38 mg, 10.52 mol) y DME (1 ml) en un vial sellado en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 100° C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se lavó 2x con agua y 1x con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 58: 42). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 1) t_R 1.37 min; ESI-MS 411.1 [M+H]⁺.

20 Intermediario 18: N-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida. A partir del intermediario 2H, este se hace reaccionar de manera análoga a la preparación del intermediario 17.

(UPLC-MS 3) t_R 1.18 min; ESI-MS 368.1 [M+H]⁺.

Intermediario 19: 7-(dimetoximetil)-N-(5-(1-hidroxipentil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

25 Una solución de 6-bromo-N-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 2H, 50 mg, 0.116 mmol) en THF (2 ml) a -78° C se trató con n-BuLi (1.5 M en hexano, 217 µl, 0.326 mmol) y se agitó durante 2 min. La mezcla de reacción se trató con N, N-dimetilform-¹³C-amida (45.6 µl, 0.578 mmol) y se agitó durante 0.5 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y DCM (1 ml), se trató con NaBH₄ (8.75 mg, 0.231 mmol) y se agitó durante 10 min. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. (UPLC-MS 3) t_R 1.09 min; ESI-MS 415.2 [M+H]⁺.

Intermediario 20: 6-amino-4-(2-metoxietoxi)nicotinitrilo.

35 Una solución de KHMDS en THF (1 M, 48.1 ml, 48.1 mmol) se añadió a una solución de 2-metoxi etanol (1.68 g, 21.88 mmol) en THF (90 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 minutos se añadió 6-amino-4-fluoronicotinitrilo (Intermediario 21, 3.00 g, 21.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particionó entre NH₄Cl acuoso saturado y EtOAc, se extrajo con EtOAc (2x), las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se trituró con EtOAc y el compuesto del título obtenido mediante filtración como un sólido de color beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H), 6.91 (s, br, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).

Intermediario 20A: (racémico) 6-amino-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)nicotinitrilo.

45 A partir del Intermediario 16 y tetrahidrofurano-3-ol racémico, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 20. (UPLC-MS 3) t_R 0,48 min, ESI-MS 206.1 [M + H]⁺.

Intermediario 21: 6-amino-4-fluoronicotinitrilo.

50 Se degasificó 4-fluoro-5-yodopiridin-2-amina (Intermediario 22, 240 g, 1 mol), cianuro de cinc (125 g, 1.05 mol), zinc (13 g, 0.2 mol), Pd₂(dba)₃ (25 g, 25 mmol) y dppf (55 g, 0.1 mol) en DMA (800 ml) y se cargaron en el matraz de fondo redondo bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100° C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ al 5% (2 l), se extrajo con EtOAc (4 x 600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH al 5% (1 l), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a 700 ml.. La fase orgánica resultante se eluyó a través de una columna de gel de sílice con EtOAc (1.7 l). El filtrado orgánico combinado se lavó con HCl 2 M (3 x 800 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 10 con NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 500 ml). El DCM combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (eluyendo con pentano: EtOAc 10: 1 a 3: 2) seguido por recristalización a partir pentano / EtOAc 3/1 para

55

proporcionar el compuesto del título como sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (d, 1H), 7.40 (s, 2H), 6.34 (d, 1H).

Intermediario 22: 4-fluoro-5-yodopiridin-2-amina.

5 Una suspensión de 4-fluoropiridin-2-amina (336 g, 2.5 mol) y NIS (745 g, 2.75 mol) en MeCN (9 l) se trató con TFA (114 g, 1 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 l), se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 x 5 l), salmuera (4 x 5 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante recristalización en EtOAc / pentano (1/10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.33 (d, 1H).

10 Intermediario 23: *N*-(5-ciano-4-morfolinopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

15 *N*-(4-cloro-5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 2J, 60 mg, 0.155 mmol) y morfolina (500 μl , 5.74 mmol) se disolvió en DMA (1 ml) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en EtOAc y se lavó 2x con NH_4Cl acuoso saturado y 1x con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos / EtOAc 100: 0 a 0: 100) seguido mediante cromatografía de fase inversa (cartucho C18 de 4.3 g, TFA al 0.1% en agua / acetonitrilo 90:10 a 0 : 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

(UPLC-MS 3) t_{R} 1.13 min; ESI-MS 439.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Intermediario 24: *N*-(5-ciano-4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

N-(4-cloro-5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 2J, 50 mg, 0.129 mmol) y 4-metilpiperidin-4-ol (21.5 mg, 0.142 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h.

25 Se añadió un exceso de 4-metilpiperidin-4-ol a la mezcla y se agitó durante 45 min a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se lavó 2 veces con NH_4Cl acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un blancuzco. (UPLC-MS 3) t_{R} 1.08 min; ESI-MS 467.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Intermediario 25: *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(dihidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

35 A una solución de 6-bromo-*N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 2H, 171 mg, 0.396 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C, se añadió MeLi (1.6 M en Et_2O , 0.247 ml, 0.396 mmol), la solución se agitó durante 5 min. Después, se añadió *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 0.272 ml, 0.435 mmol) y la solución se agitó durante 20 min. Después, se añadió DMF (0.184 ml, 2.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo dos veces con DCM. Luego la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho de gel de sílice de oro de 12 g, heptanos / EtOAc 100: 0 a 0: 100). Se concentraron las fracciones que contenían *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida. El residuo se disolvió en MeOH (1.5 ml) y DCM (1.5 ml) y se trató con NaBH_4 (5.32 mg, 0.141 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se vertió en NH_4Cl y se extrajo con DCM (3x). Luego las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos / EtOAc 100: 0 a 0: 100) seguido mediante cromatografía de fase inversa (cartucho C18 de 13 g, TFA al 0.1% en agua / acetonitrilo 80:20 a 0 : 100). Las fracciones que contienen el producto fueron tratadas con Na_2CO_3 , se concentraron hasta que el solvente orgánico se eliminó se extrajeron con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como una resina incolora. (UPLC-MS 3) t_{R} 0.92 min; ESI-MS 384.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 26: *N*-(5-cianopiridin-2-il)-6-ciclopropil-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

50 Un tubo se cargó con 6-bromo-*N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 2H, 30 mg, 0.069 mmol), ácido ciclopropilborónico (7.75 mg, 0.090 mmol), triciclohexilfosfina (0.195 mg, 0.694 mmol), K_3PO_4 (51.6 mg, 0.243 mmol), tolueno (0.5 ml) y H_2O (0.05 ml) y se purgó con argón. Después, se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.779 mg, 3.47 mmol), el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con agua. Luego la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía

de fluidos supercríticos (SFC 1, columna DEAP) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. (UPLC-MS 3) t_R 1.25 min; ESI-MS 394.2 [M+H]⁺.

Intermediario 27: *N*-(5-ciano-4-(3,6-hidroxi-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

- 5 Se cargó *N*-(4-cloro-5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 2J, 60 mg, 0.155 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (65.0 mg, 0.309 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (10.9 mg, 0.015 mmol), Na₂CO₃ (2 M en agua, 0.232 ml, 0.464 mmol) y DME (2 ml) en un vial sellado en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 100° C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) las fracciones del producto se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 1.19 min; ESI-MS 436.2 [M+H]⁺.

Intermediario 28: *N*-(5-ciano-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

- 15 *N*-(5-ciano-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 27, 35 mg, 0.080 mmol) se disolvió en MeOH (1 ml) y THF (3 ml). La solución se trató con paladio (10% sobre carbón, 8.55 mg, 8.04 mmol) y se agitó bajo una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El tapón lavó con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 1.18 min; ESI-MS 438.2 [M+H]⁺.

Intermediario 29: *N*-(5-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (racémico).

- 25 Una solución de 7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H) carboxilato de fenilo (Intermediario 3, 11.4 mg, 0.035 mmol) y 5-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-amina (7.5 mg, 0.035 mmol) en THF (1.5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón se trató por goteo con LHMDS (1 M en THF, 0.10 ml, 0.10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min, se inactivó mediante la adición de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 1.10 min; ESI-MS 450.1 [M+H]⁺.

Intermediario 30: 5-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-amina (racémico).

- 35 Una solución de 2,5-dicloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidina (Intermediario 31, 100 mg, 0.425 mmol) en NH₃ (7 M en MeOH, 608 µl, 4.25 mmol) se calentó a 70° C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (s, 1H), 6.78 (br. s, 2H), 5.47 - 5.54 (m, 1H), 3.72 - 3.94 (m, 4H), 2.18 - 2.29 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 1H).

Intermediario 31: 2,5-dicloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidina (racémico).

- 40 Una solución de 3-hidroxi-tetrahidrofuran-2-ona (115 mg, 1.31 mmol) en DMF (4 ml) a 0°C se trató con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 45.8 mg, 1.145 mmol), la suspensión resultante se dejó se calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 15 min y después se añadió a una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (200 mg, 1.09 mmol) en DMF (4 ml) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 (s, 1H), 5.67 - 5.62 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H).

Intermediario 32: *N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

- 50 Se diluyó 2-propanol (16.2 mg, 0.269 mmol) en DMA (1 ml) en atmósfera de argón y se trató con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 10.77 mg, 0.269 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Esta mezcla se añadió a una solución de *N*-(5-ciano-4-fluoropiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 33, 25 mg, 0.054 mmol) en DMA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 110 ° C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal

(cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 1.27 min; ESI-MS 412.2 [M+H]⁺.

Intermediario 33: *N*-(5-ciano-4-fluoropiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

5 Se disolvió *N*-(4-cloro-5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 2J, 106 mg, 0.273 mmol) y KF (159 mg, 2.73 mmol) en DMSO (3 ml). La mezcla se agitó a 110° C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en EtOAc y se lavó 2x con NH₄Cl acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material
10 crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 60: 40) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 1.20 min; ESI-MS 372.1 [M+H]⁺.

Intermediario 34: 6-amino-4-((tetrahydrofurano-2-il) metoxi) nicotinonitrilo (racémico).

15 Se cargó 6-amino-4-cloronicotinonitrilo (Intermediario 16, 70 mg, 0.456 mmol) y (tetrahydrofuran-2-il)metanol (233 mg, 2.28 mmol) en un vial. Se añadió DMA (1 ml) a la mezcla a temperatura ambiente, seguido por NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 109 mg, 2.73 mmol). Luego la mezcla se calentó a 70° C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en EtOAc y se lavó con buffer acuoso pH7 (2X) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón. (UPLC-MS 3) t_R 0.56 min; ESI-MS 220.1 [M+H]⁺.

20 Intermediario 34A: (racémico) 6-amino-4-(oxetan-2-ilmetoxi) nicotinonitrilo.

A partir del Intermediario 16 y oxetan-2-ilmetanol, estos reaccionan de una manera análoga a la preparación del intermediario 34. (UPLC-MS 3) t_R 0,45 min; ESI-MS 206.1 [M + H] +.

Intermediario 34B: (racémico) 6-amino-4-((tetrahydro-2H-piran-2-il) metoxi) nicotinonitrilo.

25 A partir del Intermediario 16 y (tetrahydro-2H-piran-2-il) metanol, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 34. (UPLC-MS 3) t_R 0,69 min; ESI-MS 234.1 [M + H] +.

Intermediario 35: *N*-(5-cianopiridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

30 A una solución de *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H)-carboxamida (Intermediario 36, 20 mg, 0.052 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió DAST (0.012 ml, 0.089 mmol), la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, después se añadió DAST (0.012 ml, 0.089 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 días, luego se añadió DAST (0.012 ml, 0.089 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió sobre NaHCO₃ acuoso saturado y extrajo dos veces con DCM. Luego la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC 1, columna NH2) para proporcionar el compuesto del título como un polvo incoloro.
35 (UPLC-MS 3) t_R 1.22min ESI-MS 404.1 [M+H]⁺.

Intermediario 36: *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

40 A una solución de 6-bromo-*N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 2H, 300 mg, 0.694 mmol) en THF (10 ml) a -78° C, se añadió MeLi (1.6 M en Et₂O, 0.434 ml, 0.694 mmol), la solución se agitó durante 5 min. Después, se añadió *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 0.477 ml, 0.763 mmol) y la solución se agitó durante 20 min. Después, se añadió DMF (0.322 ml, 4.16 mmol), la mezcla de reacción se agitó a -78° C durante 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo dos veces con DCM. Luego la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 40 g, heptanos/ EtOAc 95: 5 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un polvo incoloro. (UPLC-MS 3) t_R
45 1.10min ESI-MS 382.2 [M+H]⁺.

Intermediario 37: 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-*N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

50 A una solución de 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de fenilo (Intermediario 38, 206 mg, 0.436 mmol) y 6-amino-4-(2-metoxietoxi)nicotinonitrilo (Intermediario 20, 93 mg, 0.479 mmol) en THF (3 ml) a -78° C se añadió lentamente LHMSD (1 M en THF, 0.959 ml, 0.959 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78° C durante 30 minutos, luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo dos veces con DCM. Luego la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos / EtOAc 100: 0 a 50: 50) seguido mediante cromatografía de fase inversa (cartucho C18

de 43 g, TFA al 0.1% en agua / acetonitrilo 90:10 a 0 : 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. (UPLC-MS 3) t_R 1.59min ESI-MS 572.3 [M+H]⁺.

Intermediario 37A: 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

- 5 A partir de los Intermediarios 38 y 42, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del compuesto Intermediario 37, excepto que se usaron 3,1 equivalentes de LHMS. (UPLC-MS 3) t_R 1,61 min; ESI-MS 611.3 [M + H]⁺.

Intermediario 37B: (racémico) 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

- 10 A partir de los Intermediarios 38 y 34, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,63 min; ESI-MS 598.3 [M + H]⁺.

Intermediario 37C: (racémico) 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

- 15 A partir de los Intermediarios 38 y 34B, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,68 min; ESI-MS 612.4 [M + H]⁺.

Intermediario 37D: terc-butil 8-(2-(6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina-1-carboxamido)-5-cianopiridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato.

A partir de los Intermediarios 38 y 42A, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,78 min; ESI-MS 736.4 [M + H]⁺.

- 20 Intermediario 37E: (racémico) 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 38 y 45, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,28 min; ESI-MS 597.3 [M + H]⁺.

- 25 Intermediario 37F: 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 38 y 45A, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,30 min; ESI-MS 611.4 [M + H]⁺.

Intermediario 37G: (racémico) 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

- 30 estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,63 min; ESI-MS 586.3 [M + H]⁺.

Intermediario 37H: (R)-6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

- 35 A partir de los Intermediarios 38 y 47, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,59 min; ESI-MS 584.3 [M + H]⁺.

Intermediario 37I: (S)-6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 38 y 47, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,59 min; ESI-MS 584.3 [M + H]⁺.

- 40 Intermediario 37j: (R)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((dimetilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 51C y 47A, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) t_R 0,76 min; ESI-MS 497.3 [M + H]⁺.

- 45 Intermediario 37K: N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-yodo-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 51 y 20, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,26 min; ESI-MS 554.2 [M + H]⁺.

Intermediario 37L: N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 54 y 20, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) tR 1,25 min; ESI-MS 478.2 [M + H] +.

5 Intermediario 37M: N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((dimetilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 51C y 20, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) tR 0,77 min; ESI-MS 485.3 [M + H] +.

10 Intermediario 37N: (racémico) 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-(((1S*,2R*,3S*,4R*)-3-(((trietilsilil)oxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los intermediarios 38 y 56, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 5) tR 3,48 min; ESI-MS 751.7 [M + H] +.

15 Intermediario 37O: N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(metoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 51D y 20, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) tR 1,19 min; ESI-MS 472.3 [M + H] +.

Intermediario 37P: (S)-6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

20 A partir de los Intermediarios 38 y 61, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) tR 1,60 min; ESI-MS 594.4 [M + H] +.

Intermediario 37Q: (S)-6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

25 A partir de los Intermediarios 38 y 63, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) tR 1,53 min; ESI-MS 585.4 [M + H] +.

Intermediario 37R: (S)-6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-N-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 38 y 65, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) tR 1,45 min; ESI-MS 559.5 [M + H] +.

30 Intermediarios 37S: (S)-6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 38 y 61A, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) tR 1,69 min; ESI-MS 593.3 [M + H] +.

35 Intermediario 37T: (racémico) 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((1-metilpiperidin-3-il)metoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 38 y 47C estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) tR 1,29 min; ESI-MS 625.4 [M + H] +.

Intermediario 37U: (S)-6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

40 A partir de los Intermediarios 38 y 47D, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) tR 1,24 min; ESI-MS 611.4 [M + H] +.

Intermediario 37V: (racémico) 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((1-metilpiperidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

45 A partir de los Intermediarios 38 y 47E, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) tR 1,21 min; ESI-MS 625.4 [M + H] +.

Intermediario 37W: 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir del Intermediario 38 y 5-fluoropiridin-2-amina, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,64 min; ESI-MS 491.3 [M + H]⁺.

Intermediario 37X: 6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)carboxamida.

5 A partir de los Intermediarios 38 y 68, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) t_R 1,29 min; ESI-MS 625.4 [M + H]⁺.

Intermediario 37Y: (racémico) 4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-N-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

10 A partir del Intermediario 51E y 6-aminonicotinonitrilo, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 37. (UPLC-MS 3) t_R 1.66 min; ESI-MS 608.3 [M+H]⁺.

Intermediario 38: 6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de fenilo

15 A una solución de 6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 39, 8.49 g, 24.1 mmol) y carbonato de difenilo (5.42 g, 25.3 mmol) en THF (130 ml) a -78° C se añadió lentamente LHMDS (1 M en THF, 25.3 ml, 25.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78° C durante 30 minutos, luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo dos veces con DCM. Luego las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 330 g, heptanos/EtOAc 100: 0 a 50: 50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.68 (s, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 2H), 7.19 - 7.27 (m, 3H), 5.17 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.80 - 3.86 (m, 2H), 3.27 (s, 6H), 2.84 (t, 2H), 1.91 - 2.02 (m, 2H), 0.91 (s, 9 H), 0.08 (s, 6H).

Intermediario 39: 6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

25 A una solución de (2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metanol (Intermediario 40, 6.5 g, 27.3 mmol) en DCM (100 ml) y DMF (25 ml) a 0° C se añadió DIPEA (7.15 ml, 40.9 mmol), *tert*-butilclorodimetilsilano (4.93 g, 32.7 mmol) y DMAP (0.067 g, 0.546 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 120 g, heptanos/EtOAc 95: 5 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro el cual se solidificó al sentar para proporcionar un polvo blancuzco. (UPLC-MS 3) t_R 1.10min ESI-MS 353.3 [M+H]⁺.

Intermediario 40: (2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metanol.

35 A una solución de 2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehído (Intermediario 41, 10 g, 38.2 mmol) en MeOH (120 ml) y DCM (60 ml) se añadió NaBH₄ (1.16 g, 30.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se inactivó lentamente con NH₄Cl acuoso saturado y se concentró hasta que los solventes orgánicos se habían eliminado en su mayoría. La mezcla resultante se extrajo con DCM (4x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 330 g, DCM/(DCM/MeOH 9/1) 100: 0 a 45: 55) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. (UPLC-MS 3) t_R 0.38 min ESI-MS 239.2 [M+H]⁺.

40 Intermediario 41: 2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehído.

45 A una solución de 6-bromo-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 12, 15.0 g, 52.2 mmol) en THF (400 ml) a -78° C en atmósfera de argón, se añadió MeLi (1.6 M en Et₂O, 32.6 ml, 52.2 mmol), la solución se agitó durante 5 min, luego se añadió lentamente *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 35.9 ml, 57.5 mmol) y la solución se se agitó durante 20 min. Se añadió THF (100 ml) a la reacción a -78° C. Posteriormente, se añadió *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 49.0 ml, 78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min, luego se añadió de nuevo *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 6.53 ml, 10.45 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a -78° C. Se añadió DMF (2.10 ml, 27.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78° C durante 45 min, después se dejó calentar a temperatura ambiente, se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color naranja. (UPLC-MS 3) t_R 0.63 min ESI-MS 237.2 [M+H]⁺.

Intermediario 42: 6-amino-4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)nicotinonitrilo.

Una suspensión de 6-amino-4-cloronicotinonitrilo (Intermediario 16, 31.6 mg, 0.206 mmol) y 4-hidroxi-4-metilpiperidina (47.4 mg, 0.412 mmol) en DMA (0.75 ml) se calentó a 100° C y se agitó durante 1 h. La solución marrón resultante se calentó a 120° C y se agitó durante 18 h.

- La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, DCM/DCM/(NH₃ 1M en MeOH 9/1) 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.29 - 3.37 (m, 2H), 3.06 - 3.20 (m, 2H), 1.50 - 1.62 (m, 4H), 1.16 (s, 3H).
- 5 Intermediario 42A: 8-(2-amino-5-cianopiridin-4-il) -2,8-diazaespiro [4.5] decano-2-carboxilato de terc-butilo.
- A partir del Intermediario 16 y tert-butil-2,8-diazaespiro[4.5]decao-2-carboxilato, estos se hacen reaccionar de manera análoga a la preparación del Intermediario 42. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 3.10 - 3.32 (s, 8H), 1.69 - 1.79 (m, 2H), 1.52 - 1.66 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).
- 10 Intermediario 43: *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((dimetilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.
- A una solución de *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil) -6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 36, 25 mg 0.066 mmol) y dimetilamina (7.9 M en agua, 0.017 ml, 0.131 mmol) en DCM (0.5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (27.8 mg, 0.131 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC 1, columna NH₂) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. (UPLC-MS 3) t_R 0.73min ESI-MS 411.2 [M+H]⁺.
- 15 Intermediario 44: *N*-(5-ciano-4-(2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.
- A una solución de 8-(2-(6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina-1-carboxamido)-5-cianopiridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo (Intermediario 37D, 70 mg, 0.095 mmol) en THF (0.5 ml) y H₂O (0.5 ml) se añadió HCl concentrado (0.1 ml, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se añadió HCl concentrado (0.1 ml, 1.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (4x) y EtOAc (4x). Luego las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El material crudo se trituró con EtOAc y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo blancuzco. (UPLC-MS 3) t_R 0.64 min; ESI-MS 476.2 [M+H]⁺.
- 25 Intermediario 45: 6-amino-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)nicotinonitrilo (racémico).
- Se trató 1-metilpirrolidin-3-ol (89 mg, 0.875 mmol) a temperatura ambiente con KHMDS (1 M en THF, 0.788 ml, 0.788 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, después se añadió a una solución de 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 60 mg, 0.438 mmol) en DMA (1 ml). Después, la mezcla se calentó a 100° C durante 40 min, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, DCM/DCM/(NH₃ 1M en MeOH 9/1) 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como una cera de color marrón claro. (UPLC-MS 3) t_R 0.27 min ESI-MS 219.1 [M+H]⁺.
- 30 Intermediario 45A: 6-amino-4-((1-metilpiperidin-4-il) oxi) nicotinonitrilo.
- A partir del Intermediario 21 y 1-metilpiperidin-4-ol, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 45. (UPLC-MS 3) t_R 0,30 min; ESI-MS 233.2 [M + H] +.
- 40 Intermediario 45B: 6-amino-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il) oxi) nicotinonitrilo.
- A partir del Intermediario 21 y tetrahidro-2H-piran-4-ol, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 45. (UPLC-MS 3) t_R 0,53 min; ESI-MS 220.1 [M + H] +.
- 45 Intermediario 46: 6-amino-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)nicotinonitrilo (racémico).
- Se trató 1-metoxipropan-2-ol (329 mg, 3.65 mmol) a temperatura ambiente con KHMDS (1M en THF, 1.82 ml, 1.82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Entonces, la mezcla se añadió a una solución de 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 50 mg, 0.365 mmol) en NMP (0.5 ml). Después, la solución se calentó a 50° C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó en EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100). Las fracciones que contienen el producto se concentraron; El aceite obtenido se disolvió en agua y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 0.57min ESI-MS 208.1 [M+H]⁺.
- 50

Intermediario 47: (R)-6-amino-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)nicotinonitrilo.

Se trató (R)-tetrahidrofuran-3-ol (161 mg, 1.82 mmol) a temperatura ambiente con KHMDs (1 M en THF, 1.09 ml, 1.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 min. Luego la mezcla se añadió a una solución de 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 50 mg, 0.365 mmol) en NMP (0.5 ml). La solución de color marrón oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 50 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl y se extrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, DCM/(DCM/(NH₃ 1M en MeOH 9/1) 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. (UPLC-MS 3) t_R 0.48 min ESI-MS 206.1 [M+H]⁺.

10 Intermediario 47A: (S) -6-amino-4-((tetrahidrofuran-3-il) oxi) nicotinonitrilo.

A partir del Intermediario 21 y (S) -tetrahidrofuran-3-ol, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 47. (UPLC-MS 3) t_R 0,48 min; ESI-MS 206.1 [M + H]⁺.

Intermediario 47B: (R) -6-amino-4-((1-metilpirrolidin-3-il) oxi) nicotinonitrilo.

15 A partir del Intermediario 21 y (R)-1-metilpirrolidin-3-ol, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 47 (UPLC-MS 3) t_R 0,28 min; ESI-MS 219.2 [M + H]⁺.

Intermediario 47C: (racémico) 6-amino-4-((1-metilpiperidin-3-il) metoxi) nicotinonitrilo.

A partir del Intermediario 21 y racémica(1-metilpiperidin-3-il) metanol, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 47 (UPLC-MS 3) t_R 0,33 min; ESI-MS 247.2 [M + H]⁺.

Intermediario 47D: (S) -6-amino-4-((1-metilpirrolidin-2-il) metoxi) nicotinonitrilo.

20 A partir del Intermediario 21 y (S)-(1-metilpirrolidin-2-il) metanol, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 47 (UPLC-MS 3) t_R 0,30 min; ESI-MS 233.2 [M + H]⁺.

Intermediario 47E: (racémico) 6-amino-4-((1-metilpiperidin-2-il) metoxi) nicotinonitrilo.

A partir del Intermediario 21 y (1-metilpiperidin-2-il) metanol racémico, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 47 (UPLC-MS 3) t_R 0,36 min; ESI-MS 247.2 [M + H]⁺.

25 Intermediario 48: 2-(8-((5-cianopiridin-2-il)carbamoil)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acetato de terc-butilo.

Un tubo se cargó con 6-bromo-N-(5-cianopiridin-2-il) 7 (dimetoximetil) -3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H)-carboxamida (Intermediario 2H, 41.7 mg, 0.096 mmol), Pd(dba)₂ (2.8 mg, 4.8 mmol) y 1,2,3,4,5-pentafenil-1'- (di-terc-butilfosfina)ferroceno (3.4 mg, 4.8 mmol), se purgó con argón, luego se añadió THF (1 ml) seguido por cloruro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinc (0.5 M en Et₂O, 0.386 ml, 0.193 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70° C bajo argón durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM (2x). Luego la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos / EtOAc 95: 5 a 50: 50) seguido mediante cromatografía de fase inversa (cartucho C18 de 13 g, TFA al 0.1% en agua / acetonitrilo 95:5 a 50 : 95) para proporcionar el compuesto del título como una resina roja. (UPLC-MS 3) t_R 1.33 min ESI-MS 468.2 [M+H]⁺.

35 Intermediario 49: 6-amino-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)nicotinonitrilo.

Se disolvió 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 50 mg, 0.365 mmol) y (tetrahidro-2H-piran-4-il) metanamina (84 mg, 0.729 mmol) en NMP (1 ml) y se trató a temperatura ambiente con DIPEA (0.219 ml, 1.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50° C durante 4 h y a 90° C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un blancuzco. (UPLC-MS 3) t_R 0.40min ESI-MS 233.1 [M+H]⁺.

40 Intermediario 49A: (racémico) 6-amino-4-((tetrahidrofuran-3-il) amino) nicotinonitrilo.

A partir del Intermediario 21 y tetrahidrofuran-3-amina racémico, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 49. (UPLC-MS 3) t_R 0,32 min; ESI-MS 205.1 [M + H]⁺.

Intermediario 49B: (racémico) 6-amino-4 - ((2-metoxipropilo) amino) nicotinonitrilo.

A partir del Intermediario 21 y 2-metoxipropan-1-amina racémico, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 49. (UPLC-MS 3) t_R 0,39 min; ESI-MS 207.1 [M + H]⁺.

50

Intermediario 49C: 6-amino-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il) amino) nicotinonitrilo.

A partir del Intermediario 21 y tetrahydro-2H-piran-4-amina racémico, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 49. (UPLC-MS 3) t_R 0,36 min; ESI-MS 219.1 [M + H]⁺.

5 Intermediario 50: N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Se cargó un vial con N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-yodo-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 51, 83 mg, 0.150 mmol) y (1,10-fenantrolina) (trifluorometil)cobre (I) (70.4 mg, 0.225 mmol) y se purgó con argón. Se añadió DMF (0.6 ml), el vial se tapó. La solución marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. La reacción se trató con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2x).
10 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC 1, columna DEAP) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 4) t_R 5.18min ESI-MS 496.2 [M+H]⁺.

Intermediario 51: 7-(dimetoximetil)-6-yodo-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de fenilo.

15 Una solución de 7-(dimetoximetil) -6-yodo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (Intermediario 52, 97 mg, 0.290 mmol) y carbonato de difenilo (74.6 mg, 0.348 mmol) en THF (2.5 ml) a -78° C se trató con LHMDs (1 M en THF, 0.334 ml, 0.334 mmol) y se agitó durante 2 h. Luego la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 min, se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con DCM (2x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 1.19 min ESI-MS 455.1 [M+H]⁺.

20 Intermediario 51A: fenilo 6-ciclopropil-7-(dimetoximetil) -3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) -carboxilato.

A partir del Intermediario 53 este se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del compuesto Intermediario 51. (UPLC-MS 3) t_R 1,08 min; ESI-MS 369.5 [M + H]⁺.

Intermediario 51B: fenilo 7- (dimetoximetil) -6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) -carboxilato.

25 A partir del Intermediario 41, este se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del compuesto Intermediario 51. (UPLC-MS 3) t_R 1,08 min; ESI-MS 357.2 [M + H]⁺.

Intermediario 51C: fenilo-7- (dimetoximetil)-6-((dimetilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) -carboxilato. A partir del Intermediario 55, este se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del compuesto Intermediario 51. (UPLC-MS 3) t_R 0,72 min; ESI-MS 386.3 [M + H]⁺.

30 Intermediario 51D: fenilo 7- (dimetoximetil) -6- (metoximetil) -3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) -carboxilato. A partir del Intermediario 58, este se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del compuesto Intermediario 51. (UPLC-MS 3) t_R 1,05 min; ESI-MS 373.2 [M + H]⁺.

35 Intermediario 51E: fenil 4-((tert-butildifenilsilil)oxi)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato (racémico). A partir del Intermediario 71 este se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 51. (UPLC-MS 3) t_R 1.61 min; ESI-MS 583.3 [M+H]⁺.

Intermediario 52: 7-(dimetoximetil)-6-yodo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina.

40 Una solución de 7-(dimetoximetil) -1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (Intermediario 4, 1 g, 4.8 mmol) en MeCN (15 ml) se trató con NIS (1.13 g, 5.04 mmol), se agitó durante 4 h en un matraz cubierto con papel aluminio. Luego la mezcla de reacción se concentró. El residuo se trató con Et₂O y DCM, se lavó con agua (2x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 80 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. (UPLC-MS 3) t_R 0.73 min ESI-MS 335.3 [M+H]⁺.

Intermediario 53: 6-ciclopropil-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina.

45 Se cargó un tubo con 6-bromo-7-(dimetoximetil) -1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (Intermediario 12, 670 mg, 2.333 mmol), ácido ciclopropilborónico (401 mg, 4.67 mmol), triciclohexilfosfina (6.54 mg, 0.023 mmol), K₃PO₄ (1.733 mg, 8.17 mmol) y dioxano (10 ml) y se purgó con argón. Luego se añadió Pd(OAc)₂ (26.2 mg, 0.117 mmol), el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 100° C durante 1 día. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con agua. Luego la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 40 g, DCM/(DCM/(NH₃ 7M en MeOH 9/1) 100: 0 a 50: 50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color naranja. (UPLC-MS 3) t_R 0.64 min ESI-MS 249.2 [M+H]⁺.

50 Intermediario 54: 6-(difluorometil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de fenilo.

A una solución de 7-(dimetoximetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H)-carboxilato de fenilo (Intermediario 51B, 100 mg, 0.281 mmol) en DCM (2.5 ml) se añadió DAST (0.185 ml, 1.40 mmol), la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadió DAST (0.037 ml, 0.281 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo dos veces con DCM. Luego la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos/ EtOAc 95: 5 a 50: 50) para proporcionar el compuesto del título como una resina amarilla.

(UPLC-MS 3) t_R 1.19 min ESI-MS 379.5 [M+H]⁺.

Una síntesis alternativa de fenilo 6-(difluorometil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) -carboxilato se describe a continuación:

Una solución de LHMDs en THF (1,6 M, 6,64 ml, 10,63 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 6-(difluorometil)-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 101, 1,7 g, 6,25 mmol) y carbonato de difenilo (1,41 g, 6,57 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C, a continuación, durante 18 h a temperatura ambiente, se repartió entre NH₄Cl acuoso saturado y DCM, se extrajo DCM (2x), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se preabsorbió sobre Isolute y se purificó por cromatografía de fase normal usando una columna de sílice RediSep® de 40 g, eluyendo con un gradiente de heptano a 50% EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 7) t_R 1,19 min; ESI-MS 379.4 [M + H]⁺.

Intermediario 54A: Fenil-7- (dimetoximetil)-6-((N-metilacetamido) metil) -3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H)-carboxilato. A una solución de N - ((2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) metil) -N-metilacetamida (Intermediario 115) (470 mg, 1,282 mmol) y carbonato de difenilo (288 mg, 1,346 mmol) en THF (5 ml) se añadió lentamente 1,6 M LHMDs en THF (1,202 ml, 1,923 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano proporcionó fenil-7- (dimetoximetil) -6 - ((N-metilacetamido) metil) -3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) - carboxilato. UPLC-MS 3 Rt = 0,89 min; MS m / z [M + H]⁺ + 414,3; .

Intermediario 55: 1-(2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina.

A una solución de 2-(dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehído (Intermediario 41, 300 mg 1.15 mmol) y dimetilamina (7.9 M en agua, 1.45 ml, 11.5 mmol) en DCM (7 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (486 mg, 2.29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, se añadió dimetilamina (7.9 M en agua, 1.45 ml, 11.5 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (486 mg, 2.29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó temperatura ambiente durante 8 h, después se añadió dimetilamina (7.9 M en agua, 1.45 ml, 11.5 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (486 mg, 2.293 mmol) y la mezcla de reacción se agitó temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (3x). Luego la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 24 g, DCM/(DCM/NH₃ 7 M en MeOH 9/1) 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. (UPLC-MS 3) t_R 0.37 min ESI-MS 266.2 [M+H]⁺.

Intermediario 56: 6-amino-4-(((1S*,2R*,3S*,4R*)-3-(((trietilsilil)oxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il)amino)nicotinonitrilo (racémico).

6-amino-4 - (((1S *, 2R *, 3S *, 4R *) - 3 (hidroximetil) biciclo [2.2.1] heptan-2-il) amino)nicotinonitrilo (Intermediario 57, 420 mg, 1.63 mmol) se disolvió en THF (8 ml), se trató con DIPEA (1.99 ml, 11.4 mmol) y clorotrietilsilano (1.36 ml, 8.13 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a 70° C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.08 (d, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.72 (d, 2H), 3.43 (t, 1H), 2.10 - 2.20 (m, 2H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 1.73 (d, 1H), 1.43 - 1.58 (m, 2H), 1.21 (t, 2H), 1.06 (d, 1H), 0.91 (t, 9H), 0.55 - 0.64 (m, 6H).

Intermediario 57: 6-amino-4-(((1S*,2R*,3S*,4R*)-3-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il)amino)nicotinonitrilo (racémico).

Una solución de 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 280 mg, 2.04 mmol) y hidrocloreto de ((1R *, 2S *, 3R *, 4S *) - 3-aminobiciclo [2.2.1] heptan-2-il) metanol racémico (435 mg, 2.45 mmol) en NMP (5 ml) se trató con DIPEA (1.07 ml, 6.13 mmol), se agitó a 100° C durante 6 h y a 180° C (MW) durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se lavó con agua (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 24 g,

heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige. (UPLC-MS 3) t_R 0.53 min ESI-MS 259.2 [M+H]⁺.

Intermediario 58: 7-(dimetoximetil)-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

5 A una solución de (2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) metanol (Intermediario 40, 94 mg, 0.394 mmol) en THF (2 ml) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 16.6 mg, 0.414 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se añadió Mel (0.026 ml, 0.414 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 28 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM (2x). Luego la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, DCM/(DCM/MeOH 9/1) 100: 0 a 50: 50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. (UPLC-MS 3) t_R 0.51 min ESI-MS 253.2 [M+H]⁺.

Intermediario 59: N-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((N-dimetilacetamida)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

15 A una solución de N-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((metilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 60, 14.5 mg, 0.037 mmol) se añadió en DCM (0.5 ml) Et₃N (10.2 µl, 0.073 mmol) y anhídrido acético (69 µl, 0.073 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (2X). Luego la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, DCM/(DCM/MeOH 9/1) 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. (UPLC-MS 3) t_R 0.98 min ESI-MS 439.3 [M+H]⁺.

20 Intermediario 60: N-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((metilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

25 Se cargó un tubo con hidrocloreuro de metilamina (7.79 mg, 0.115 mmol) seguido por metilamina (2 M en MeOH, 0.058 ml, 0.115 mmol) y NaCNBH₃ (14.5 mg, 0.231 mmol). Entonces, se añadió una suspensión de N-(5-cianopiridin-2-il) 7 (dimetoximetil) -6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H)-carboxamida (Intermediario 36, 22 mg, 0.058 mmol) en MeOH (1 ml), el tubo se selló y la mezcla de reacción se agitó a 70° C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se concentró hasta que la mayoría de los solventes orgánicos se habían eliminado. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (3x). Luego la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, DCM/(DCM/(NH₃ 7 M en MeOH 9/1) 100: 0 a 50: 50) para proporcionar el compuesto del título como una resina amarilla. (UPLC-MS 3) t_R 0.72 min ESI-MS 397.3 [M+H]⁺.

30 Intermediario 61: (S)-5-cloro-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)pirimidin-2-amina.

35 Una solución de (S)-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)pirimidin-2-amina (Intermediario 62, 100 mg, 0.552 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se trató con NCS (100 mg, 0.749 mmol) y se agitó a 25° C durante 24 h. Después, la mezcla se calentó a 80° C durante 3 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con NaOH (1 M en agua) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 8: 92) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 0.64 min ESI-MS 216.1 [M+H]⁺.

Intermediario 61A: (S)-5-cloro-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-2-amina.

40 A partir del intermediario 65, este se hace reaccionar de manera análoga a la preparación del Intermediario 61. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.02 – 4.96 (m, 1H), 3.93 – 3.72 (m, 4H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H).

Intermediario 62: (S)-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)pirimidin-2-amina.

45 Se trató (S)-tetrahidrofuran-3-ol (612 mg, 6.95 mmol) a temperatura ambiente con KHMDS (1 M en THF, 5.09 ml, 5.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Luego la mezcla se añadió a una solución de 4-cloropirimidin-2-amina (300 mg, 2.32 mmol) en THF (10 ml). La solución marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 24 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 0.31 min ESI-MS 182.1 [M+H]⁺.

50 Intermediario 63: (S)-2-amino-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidina-5-carbonitrilo.

Se trató (S)-5-bromo-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-amina (Intermediario 64, 38 mg, 0.146 mmol), cianuro de zinc (18.0 mg, 0.153 mmol), zinc (1.9 mg, 0.029 mmol), Pd₂(dba)₃ (13.4 mg, 0.015 mmol) y dppf (16.2 mg, 0.029 mmol) con DMA (2 ml) en atmósfera de argón y se agitó a 100° C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a

temperatura ambiente, se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2x) y salmuera (2x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. (UPLC-MS 3) t_R 0.54 min ESI-MS 207.2 [M+H]⁺.

5 Intermediario 64: (S)-5 -bromo-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)pirimidin-2-amina.

Se disolvió (S)-4- ((tetrahidrofurano-3-il)oxi)pirimidin-2-amina (Intermediario 62, 33 mg, 0.182 mmol) en DCM (4 ml), se trató con NBS (35.7 mg, 0.200 mmol) y se agitó a 25° C durante 1 h. La solución de reacción se diluyó en DCM y se lavó con NaOH (1 M en agua) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 0.67 min ESI-MS 260.1, 262.0 [M+H]⁺.

Intermediario 65: (S)-4 -((tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-2-amina.

(S)-tetrahidrofuran-3-ol (707 mg, 8.03 mmol) se trató con KHMDS (1 M en THF, 5.89 ml, 5.89 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Luego, la mezcla se añadió a una solución de 4-fluoropiridin-2-amina (300 mg, 2.68 mmol) en THF (15 ml). La solución marrón resultante se agitó durante 16 h. Se añadió KHMDS (1 M en THF, 2.68 ml, 2.68 mmol) a la reacción y la mezcla de reacción se agitó a 50° C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosado. (UPLC-MS 3) t_R 0.30 ESI-MS 181.1 [M+H]⁺.

20 Intermediario 66: 6-(dimetoximet-¹³C-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina.

Una solución de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-b] [1,4] oxazina (193 mg, 0.897 mmol) en THF (4 ml) a -78° C se trató con metil-litio (1.6 M en Et₂O, 0.56 ml, 0.90 mmol) y se agitó durante 10 min. Luego, se añadió por goteo n-BuLi (1.6 M en hexano, 0.67 ml, 1.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a -50° C y se dejó calentar a -20° C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78° C y luego se añadió más n-BuLi (1.6 M en hexano, 0.28 ml, 0.45 mmol). La mezcla de reacción se calentó a -50° C y se dejó calentar a -20° C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78° C y se trató con N, N-dimetilform-¹³C-amida (399 mg, 5.38 mmol), se agitó a -78° C durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado, se calentó a temperatura ambiente, se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos / EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar 87 mg de 3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-b] [1 , 4] oxazina-6-¹³C-carbaldehído en forma de una resina amarilla.

Una solución de este material en MeOH (2 ml) se trató con monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (10 mg, 0.053 mmol) y ortoformiato de trimetilo (1.0 ml, 9.05 mmol), se calentó a 50° C y se agitó durante 5 h. La calefacción se apagó y la reacción se agitó 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con NaHCO₃ acuoso saturado y se concentró. El residuo se trató con agua y se extrajo con DCM (3x). El capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título en una mezcla ~2:1 con 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina como un aceite amarillo claro. (UPLC-MS 3) t_R 0.50 min ESI-MS 212.1 [M+H]⁺.

40 Intermediario 67: 6-amino-4-(2-(dimetilamino)etoxi)nicotinonitrilo.

Se trató 2-(dimetilamino)etanol (0.293 ml, 2.92 mmol) a temperatura ambiente con KHMDS (1 M en THF, 2.19 ml, 2.19 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 min, después se añadió a una solución de 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 100 mg, 0.729 mmol) en THF (2 ml). La solución de color marrón oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 min, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado, se absorbió directamente en isotulo y se secó al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (cartucho C18 de 13 g, TFA al 0.1% en agua / acetonitrilo 100: 0 a 0: 100). Las fracciones que contienen el producto se concentraron. El residuo se trató con una pequeña cantidad de NaHCO₃ y NaCl (s) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 0.45 min ESI-MS 207.2 [M+H]⁺.

50 Intermediario 68: 6-amino-4 -((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)nicotinonitrilo.

Se trató (1-metilpiperidina-4-il)metanol (283 mg, 2.19 mmol) a temperatura ambiente con KHMDS (1 M en THF, 2.0 ml, 2.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 min, después se añadió a una solución de 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 100 mg, 0.729 mmol) en THF (1 ml). La solución de color marrón oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se inactivó con NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, DCM/(DCM/(NH₃ 1M en MeOH 9/1)

100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como una resina de color marrón claro. (UPLC-MS 3) t_R 0.31 min, 0.33 min; ESI-MS 247.2, 247.2 [M+H]⁺.

Intermediario 68A: 6-amino-4-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropoxi) nicotinonitrilo.

5 A partir del Intermediario 21 y 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropan-1-ol, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 68. UPLC-MS 3: R_t = 0,40 min; MS m / z [M + H] + 249,2; .

Intermediario 68B: (R)-6-amino-4-((1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)oxi) nicotinonitrilo.

A partir del Intermediario 21 y (R)-1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-ol, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 68. UPLC-MS 3: R_t = 0,75 min; MS m / z [M + H] + 262,1;

Intermediario 68C: 6-amino-4-metoxinicotinonitrilo.

10 A partir del Intermediario 21, este se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 68. UPLC-MS 3: R_t = 0,41 min; MS m / z [M + H] + 150; .

Intermediario 69: *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-4-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (racémico).

15 Una solución de 4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-*N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (racémico) (Intermediario 37Y, 30 mg, 0.049 mmol) en THF (0.3 ml) se trató con TBAF (1 M en THF, 0.054 ml, 0.054 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se particionó entre DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 10: 90) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.93 (s, 1H), 8.76 - 8.81 (m, 1H), 8.19 - 8.27 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 5.71 (d, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.67 - 4.75 (m, 1H), 3.96 - 4.01 (m, 2H), 3.38 (d, 6H), 2.01 - 2.10 (m, 1H), 1.79 - 1.90 (m, 1H).

20

Intermediario 70: 4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (racémico).

25 Una solución de 5-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-carbaldehído (Intermediario 71, 300 mg, 0.720 mmol) en MeOH (10 ml) fue tratado con *p*-toluenosulfonato de piridinio (271 mg, 1.08 mmol) y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se trató con NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 40: 60) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. (UPLC-MS 3) t_R 1.42 ESI-MS 463.5 [M+H]⁺.

30

Intermediario 71: 5-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-carbaldehído (racémico).

35 Una solución de 7-bromo-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 72, 400 mg, 0.856 mmol) en THF (6 ml) a -78° C se trató con *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 1.34 ml, 2.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó 15 min a -78° C y luego, la solución se calentó hasta -20° C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Después, la mezcla se enfrió a -78° C, se trató con DMF (0.66 ml, 8.6 mmol), se agitó a -78° C durante 15 min y después se calentó hasta -20° C y se agitó a -20° C durante 30 min. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (heptanos / EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.66 - 9.71 (m, 1H), 7.63 - 7.69 (m, 2H), 7.43 - 7.56 (m, 6H), 7.35 - 7.42 (m, 2H), 7.21 (br. s., 1H), 7.01 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.80 - 4.85 (m, 1H), 3.43 - 3.52 (m, 1H), 3.23 - 3.31 (m, 1H), 1.77 - 1.87 (m, 1H), 1.56 - 1.67 (m, 1H), 1.00 (s, 9H).

40

Intermediario 72: 7-bromo-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (racémico).

45 Una solución de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-ol (Intermediario 73, 420 mg, 1.83 mmol) en DMF (5 ml) y se trató con imidazol (374 mg, 5.50 mmol) y *tert*-butilclorodifenilsilano (0.565 ml, 2.20 mmol) y se agitó a 25° C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos / EtOAc 100: 0 a 30: 70) y cromatografía de fase inversa (cartucho C18 de 43 g, TFA al 0.1% en agua / acetonitrilo 90:10 a 0 :100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 1.61 ESI-MS 467.2, 469.2 [M+H]⁺.

50 Intermediario 73: 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-ol (racémico).

Una solución de 7-bromo-2,3-dihidro-1,8-naftiridin-4 (1H) ona (500 mg, 2.20 mmol) en THF (15 ml) se trató con NaBH₄ (167 mg, 4.40 mmol) y se agitó a 25° C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl y se extrajo 2x con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó

mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 50: 50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 0.59 ESI-MS 229.0, 231.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 74: 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

- 5 Una solución de 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de fenilo (Intermediario 38, 2.98 g, 6.29 mmol) y 6-amino-4-((2-metoxietil)amino)nicotinonitrilo (Intermediario 75, 1.10 g, 5.72 mmol) en THF (45 ml) a -70° C (baño de hielo seco / 2-PrOH, temperatura interna) en atmósfera de argón se trató con LHMDs (1 M en THF, 12.6 ml, 12.6 mmol). La solución resultante se agitó con enfriamiento durante 35 min. Luego se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó calentar a -25° C, antes de enfriar nuevamente a -70° C. La solución resultante se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado, se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo dos veces con EtOAc / heptano 1: 1. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 80 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100). Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 1.60 ESI-MS 571.4 $[M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) δ 13.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.07 – 3.99 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.52 – 3.38 (m, 11H), 2.86 (t, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).
- 10
- 15

Intermediario 75: 6-amino-4-((2-metoxietil)amino)nicotinonitrilo.

- 20 Una solución de 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 1.10 g, 8.02 mmol) en DMA (20 ml) se trató con 2-metoxietilamina (2.07 ml, 24.1 mmol) y DIPEA (4.20 ml, 24.1 mmol), se calentó a 50° C y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 24 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100). Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. Una síntesis alternativa de 6-amino-4-nicotinonitrilo (amino (2-metoxietil)) se describe a continuación:
- 25

- Para N-terc-butyl {5-ciano-4-[(2-metoxietil)amino]piridin-2-il} carbamato de metilo (Intermediario 287, 7 g) se añadió 30 a 36% de HCl acuoso (40 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y supervisado por cromatografía hasta la conversión completa. Después, la solución se basificó con solución de NaOH al 20-30% a pH = 9 a 10 y se filtró para dar un sólido blanco. El sólido se añadió a acetato de etilo (15 ml) y se calentó a 50-55° C para formar una solución clara. Después, la solución se enfrió a 3-6° C, se agitó durante 2-3 h y se filtró. La torta húmeda se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 6.15 (t, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.24 (q, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 0.62 ESI-MS 193.1 $[M+H]^+$.
- 30

- 35 Intermediario 76: 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (racémico).

- Se añadió THF seco (5 ml) a una mezcla de 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de fenilo (Intermediario 38, 120 mg, 0.254 mmol) y 6-amino-4-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)nicotinonitrilo racémico (Intermediario 77, 66 mg, 0.254 mmol). La solución resultante se evaporó, el matraz se purgó con argón, se añadió THF (1.3 ml) y luego se enfrió a -78° C. Se añadió una solución de LHMDs en metilciclohexano (0.9 M, 0.62 ml, 0.559 mmol) por goteo durante 5 minutos, la mezcla de reacción se agitó a -78° C durante otros 15 minutos y luego se dejó calentar a 0° C y se añadió NH₄Cl acuoso (1 M). La mezcla se extrajo con DCM (3x), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se aplicó a una columna de sílice RediSep® de 4 g como una solución DCM y se purificó mediante cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente desde DCM a MeOH al 10% en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un vidrio marrón transparente. (UPLC-MS 6) t_R 1.21 ESI-MS 640.5 $[M+H]^+$.
- 40
- 45

Intermediario 77: 6-amino-4-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)nicotinonitrilo (racémico).

- Una mezcla de 2-dimetilaminometilmorfolina racémico (670 mg, 4.65 mmol), 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 637 mg, 4.65 mmol) y trietilamina (2.59 ml, 18.6 mmol) se calentó a 60° C en un recipiente de reacción sellado por tapón bajo atmósfera de argón durante 10 h. La mezcla de reacción se evaporó, se particionó entre ácido clorhídrico acuoso (2 M) y DCM (2x), la capa acuosa se alcalinizó con NaHCO₃ acuoso, se extrajo 10 veces más con DCM que contenía MeOH al 10%, las capas combinadas de DCM a partir de la extracción básica, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se aplicó a una columna de sílice RediSep® de 24 g como una solución DCM y se purificó mediante cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente desde DCM a MeOH al 20% en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como una espuma beige. (UPLC-MS 6) t_R 0.28 ESI-MS 262.2 $[M+H]^+$.
- 50
- 55

Intermediario 78: 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-(quinuclidin-3-iloxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (racémico).

- Se añadió una solución de LHMSD en metilciclohexano (0.9 M, 0.70 ml, 0.630 mmol) por goteo durante 5 minutos a una mezcla de 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de fenilo (Intermediario 38, 135 mg, 0.287 mmol) y 6-amino-4-(quinuclidin-3-iloxi)nicotinonitrilo racémico (Intermediario 79, 70.0 mg, 287 mmol) en THF (2.9 ml) enfriada a -78° C. La mezcla de reacción se agitó a -78° C durante otros 10 minutos y después se dejó calentar a 0° C y se añadió NH₄Cl acuoso (1 M). La mezcla se extrajo con DCM (3x), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se aplicó a una columna de sílice RediSep de 4 g como una solución DCM y se purificó mediante cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente desde DCM a MeOH al 10% en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. (UPLC-MS 6) t_R 1.27 ESI-MS 623.3 [M+H]⁺.
- 5
- 10 Intermediario 78A: 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-N-(4-((2-metoxietil)amino)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.
- A partir de los Intermediarios 38 y 84, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 78. RMN 19F (376 MHz, DMSO-d₆) δ 60,41. (UPLC-MS 6) t_R 1,65, ESI-MS 614.4, [M + H]⁺.
- Intermediario 78B: 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-(4-((dimetilamino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.
- 15
- A partir de los Intermediarios 38 y 87, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 78 (UPLC-MS 6) t_R 1,27 ESI-MS 654.5 [M + H]⁺.
- Intermediario 78C: 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.
- 20
- A partir de los Intermediarios 38 y 88, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 78 (UPLC-MS 6) t_R 1,55 ESI-MS 585.7 [M + H]⁺.
- Intermediario 78D: (racémico) 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((3-(dimetilamino)-2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.
- 25
- A partir de los Intermediarios 38 y 88A, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 78 (UPLC-MS 6) t_R 1,27 ESI-MS 628.4 [M + H]⁺.
- Intermediario 78E: 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((2-fluoroetil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.
- A partir de los Intermediarios 38 y 88B, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 78 (UPLC-MS 6) t_R 1,56 ESI-MS 559.4 [M + H]⁺.
- 30
- Intermediario 78F: 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.
- A partir de los Intermediarios 38 y 89, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 78 (UPLC-MS 6) t_R 1,61 ESI-MS 596.3 [M + H]⁺.
- 35
- Intermediario 78G: 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-isobutoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.
- A partir de los Intermediarios 38 y 89A, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 78 (UPLC-MS 7) t_R 1,72 ESI-MS 570.4 [M + H]⁺.
- Intermediario 78H: (racémico) de terc-butilo 2-(((2-(6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina-1-carboxamido)-5-cianopiridin-4-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilate.
- 40
- A partir de los Intermediarios 38 y 94, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 78 (UPLC-MS 6) t_R 1,68 ESI-MS 713.5 [M + H]⁺.
- Intermediario 78I: 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-etilpiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.
- 45
- A partir de los Intermediarios 38 y 98, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 78 (UPLC-MS 6) t_R 1,68 ESI-MS 526.4 [M + H]⁺.
- Intermediario 78J: (racémico) N-(5-ciano-4-((2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)amino)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.
- A partir de los Intermediarios 54 y 100, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 78 (UPLC-MS 6) t_R 1.29 ESI-MS 547.2 [M+H]⁺.

Intermediario 79: 6-amino-4-(quinuclidin-3-iloxi)nicotinonitrilo (racémico).

Una solución de KHMDs en THF (1 M, 6.6 ml, 6.60 mmol) se añadió por goteo a una solución de quinuclidin-3-ol racémico (928 mg, 7.29 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 55 minutos se añadió a una solución de 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 500 mg, 3.65 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particionó entre NH₄Cl acuoso saturado y EtOAc, se extrajo con DCM (8x), las capas de DCM combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de fase normal con una columna de sílice RediSep® de 12 g, eluyendo con un gradiente desde DCM a MeOH al 20% en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige. (UPLC-MS 6) t_R 0.32 ESI-MS 245.2 [M+H]⁺.

Intermediario 80: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Se añadió una solución de 6-amino-4-((2-metoxietil)amino)nicotinonitrilo (Intermediario 75, 481 mg, 2.50 mmol) en DMF anhidro (1.5 ml) por goteo durante 10 minutos a una mezcla de di(1H-1, 2,4-triazol-1-il)metanona (410 mg, 2.50 mmol) y DMF (1.5 ml) enfriada a 0° C. Después de agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después de otros 90 minutos a temperatura ambiente se añadió una solución de 1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona (Intermediario 81, 418 mg, 1.00 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 17.5 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de MeOH y se evaporó. El residuo se aplicó a una columna de sílice RediSep® de 80 g como una solución DCM y se purificó mediante cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente desde DCM a MeOH al 2% en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color naranja.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.50 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.93 (t, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.94 – 3.89 (m, 2H), 3.54 – 3.50 (m, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 2H), 3.38 (s, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.20 – 3.16 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.61 – 2.55 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.94 – 1.88 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0.72 ESI-MS 553.3 [M+H]⁺.

Intermediario 80A: N-(5-ciano-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 81 y 102, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 80. (UPLC-MS 6) t_R 0,82; ESI-MS 537.4 [M + H]⁺.

Intermediario 80B: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((3-oxomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 75 y 103, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 80. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,49 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,39 (s, 6H), 3,33-3,24 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,88-2,82 (m, 2H), 1,93-1,88 (m, 2H).

Intermediario 80C: (S)-6-((3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 75 y 104, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 80. (UPLC-MS 6) t_R 1,42; ESI-MS 654.0 [M + H]⁺.

Intermediario 80F: (R)-6-((3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 75 y 104A, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 80. (UPLC-MS 6) t_R 1,47; ESI-MS 654.1 [M + H]⁺.

Intermediario 80G; (R)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((3-metil-5-oxomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 75 y 103C, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 80. (UPLC-MS 7) t_R 0,98; ESI-MS 554.3 [M + H]⁺.

Intermediario 80H; (S)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((3-metil-5-oxomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 75 y 103D estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermediario 80. (UPLC-MS 6) t_R 0,96; ESI-MS 554.4 [M + H]⁺.

Intermediario 81: 1-(2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil-4-metilpiperazin-2-ona.

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3.10 g, 14.61 mmol) a una mezcla de 2 (dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehído (Intermediario 41, 2.30 g, 9.74 mmol), 2 - ((2-aminoetil)(metil)amino)acetato de etilo (Intermediario 82, 2.6 g, 14.61 mmol) y trietilamina (6.75 ml, 48.7 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 21 h a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio adicional (2.6 g, 9.74 mmol). Después de otras 4 h de agitación a temperatura ambiente de se añadió de nuevo triacetoxiborohidruro de sodio (1.3 g, 4.87 mmol) y la reacción se mantuvo a 4° C durante 2.5 días. Luego la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadió una solución de NaHCO₃ acuoso saturado, la mezcla se extrajo con DCM (3x), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se aplicó a una columna de sílice RediSep® de 120 g como una solución DCM y se purificó mediante cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente desde DCM a MeOH al 10% en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color naranja. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (s, 1H), 5.30 (s, br, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.22 – 3.15 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.71 – 2.64 (m, 2H), 2.58 – 2.50 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.98 – 1.82 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0.33 ESI-MS 335.3 [M+H]⁺.

Intermediario 82: dihidrocloruro de 2 - ((2-aminoetil)(metil) amino)acetato de etilo.

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml) a una solución de 2 - ((2 - ((terc-butoxicarbonil) amino) etil) (metil) amino)acetato de etilo (Intermediario 83, 3.05 g, 11.13 mmol) en THF (20 ml) y EtOH (100 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó, se añadió etanol (20 ml), se evaporó, se añadió más etanol (50 ml) y después se agitó a 60° C durante 70 min. Luego la mezcla de reacción enfriada se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un cristal de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (s, br, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.26 – 4.15 (m, 2H), 3.44 (s, br, 2H), 3.21 (s, br, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

Intermediario 83: 2 ((2-((terc-butoxicarbonil)amino)(etil)(metil)amino)acetato de etilo.

Se añadió bromoacetato de etilo (1.27 ml, 11.48 mmol) a una mezcla de (2-(metilamino)etil)carbamato de terc-butilo (2.0 g, 11.48 mmol), trietilamina (4.81 ml) y THF (24 ml) a 0° C. Después de agitar 24 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se particionó entre NaHCO₃ acuoso saturado y DCM, se extrajo 2 veces con DCM, las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.20 (s, br, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.22 – 3.16 (m, 2H), 2.65 – 2.61 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (t, 3H).

Intermediario 84: N⁴-(2-metoxietil)-5-(trifluorometil)piridina-2,4-diamina.

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1.5 ml) a N₂- (4-metoxibencil) -N⁴- (2-metoxietil)-5-(trifluorometil) piridina-2,4-diamina (Intermediario 85, 280 mg, 0.788 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4.5 h, la mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con DCM (4x), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se aplicó a una columna de sílice RediSep® de 12 g como una solución DCM y se purificó mediante cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente desde DCM a MeOH al 10% en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.95 (s, br, 1H), 4.50 (s, br, 2H), 3.62 – 3.57 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.30 – 3.25 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0.44 ESI-MS 236.1 [M+H]⁺.

Intermediario 85: N²-(4-metoxibencil)-N⁴-(2-metoxietil)-5-(trifluorometil)piridina-2,4-diamina.

Se añadió 4-metoxibencilamina (485 mg, 3.53 mmol) a 2-cloro-N-(2-metoxietil) 5 (trifluorometil) piridin-4-amina (Intermediario 86, 300 mg, 1.18 mmol) y se calentó en un microondas en un vial sellado con tapón a 60° C durante 3 h. Luego se continuó el calentamiento convencional durante 18 h a 80° C, la mezcla de reacción se enfrió, se añadió 4-metoxibencilamina adicional (162 mg, 1.18 mmol) y el calentamiento se continuó a 100° C durante 22 h. Luego la mezcla de reacción se calentó durante 9 horas a 120° C, se enfrió, se particionó entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM, se extrajo 3 veces con DCM, las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se aplicó a una columna de sílice RediSep de 24 g como una solución DCM y se purificó mediante cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente desde DCM a EtOAc al 20% en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 6) t_R 0.77 ESI-MS 356.3 [M+H]⁺.

Intermediario 86: 2-cloro-N-(2-metoxietil)-5-(trifluorometil)piridin-4-amina.

Se añadió 2-metoxietilamina (1.0 ml, 11.57 mmol) por goteo a 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)piridina (500 mg, 2.32 mmol) a 0° C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. La mezcla de reacción se particionó entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se aplicó a una columna de sílice RediSep de 120 g como una solución DCM y se purificó mediante cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente desde DCM a EtOAc al 50% en DCM. El compuesto del título se obtuvo como el regioisómero principal y eluye antes de la 4-cloro-N-(2-metoxietil)-5-(trifluorometil) piridin-2-amina (relación

2: 1). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo-blanco. (UPLC-MS 6) t_R 0.96 ESI-MS 255.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 87: 6-amino-4-(4-((dimetilamino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)nicotinonitrilo.

5 Una mezcla de 4-[(dimetilamino)metil]-4-piperidinol (1.0 g, 4.33 mmol), 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 593 mg, 4.33 mmol) y trietilamina (3.62 ml, 26.00 mmol) se calentó a 80° C en un recipiente de reacción sellado con tapón bajo atmósfera de argón durante 28 h. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió EtOH (5 ml) y se calentó a 80° C durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó, se particionó entre solución acuosa de NaHCO₃ y DCM, se extrajo 5x con DCM que contiene MeOH al 10%, las capas de DCM combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se trituró con Et₂O (20 ml) y DCM (1 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.70 (s, br, 2H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 3.27 – 3.20 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.26 (s, 2H), 1.68 – 1.62 (m, 4H). (UPLC-MS 6) t_R 0.25 ESI-MS 276.3 $[M+H]^+$.

Intermediario 88: 6-amino-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)nicotinonitrilo.

15 Una mezcla de 1-amino-2-metiletanol (1.0 g, 11.22 mmol), 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 1.54 g, 11.22 mmol) y trietilamina (6.26 ml, 44.9 mmol) se calentó a 60° C en un recipiente de reacción sellado con tapón bajo atmósfera de argón durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se evaporó, se particionó entre solución acuosa de NaHCO₃ y n-BuOH, se extrajo 3 veces con n-BuOH, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se trituró con Et₂O (100 ml) y DCM (5 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige. (UPLC-MS 6) t_R 0.35 ESI-MS 207.2 $[M+H]^+$.

Intermediario 88A: (racémico) 6-amino-4-((3-(dimetilamino)-2-hidroxi-2-metilpropil)amino)nicotinonitrilo.

20 A partir del Intermediario 21 y N1, N1,2,2-tetrametilpropano-1,3-diamina, se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 88. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.02 (t, br, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.75 (s, br, 1H), 3.15 a 3.4 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.11 (s, 3H).

Intermediario 88B: 6-amino-4-((2-fluoroetil)amino)nicotinonitrilo

25 A partir del Intermediario 21 y 2-fluoroetanamina, estos se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 88. (UPLC-MS 6) t_R 0.49; ESI-MS 181.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 89: 6-amino-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinonitrilo.

30 Una solución de KHMDS en THF (1 M, 16.1 ml, 16.04 mmol) se añadió por goteo a una solución de 2,2,2-trifluoroetanol (0.53 ml, 7.29 mmol) en THF (40 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 minutos se añadió una solución de 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 1.0 g, 7.29 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particionó entre NH₄Cl acuoso saturado y EtOAc, se extrajo con EtOAc (2x), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se trituró con Et₂O y heptano para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS 7) t_R 0.70 ESI-MS 218.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 89A: 6-amino-4-isobutoxynicotinonitrilo.

35 A partir del Intermediario 21 y 2-metil-1-ol, se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 89. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.86 (s, br, 2H), 6.04 (s, 1H), 3.79 (d, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 0.96 (d, 6H).

Intermediario 89C: 6-amino-4-(2-fluoroetoxi)nicotinonitrilo.

40 A partir del Intermediario 21 y 2-fluoroetanol, se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 89. (UPLC-MS 6) t_R 0.50; ESI-MS 182.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 90: (S)-5-cloro-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)pirimidin-2-amina.

45 Una mezcla de (S)-2,5-dicloro-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)pirimidina (Intermediario 91, 1.26 g, 4.15 mmol) y 4-metoxibencilamina (0.65 ml, 4.97 mmol) en DMF (7 ml) se calentó a 50° C durante 18 h. La mezcla de reacción se particionó entre HCl 1M acuoso y DCM, se extrajo con DCM (2x), las capas de DCM combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. Al residuo se añadió ácido trifluoroacético (3.93 ml, 51.0 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 18 h, se calentó durante 5 horas a 70° C, se dejó 3 días a temperatura ambiente, se calentó a 80° C durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó mediante una combinación de cromatografía normal y en fase inversa (RP 3) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. (UPLC-MS 7) t_R 0.74; ESI-MS 218.1 y 220.1 $[M+H]^+$.

50 Intermediario 91: (S)-2,5-dicloro-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)pirimidina.

Se añadió por goteo (S) -1-metoxi-2-ol (0.58 ml, 5,88 mmol) a una mezcla de 2,4,5-tricloropirimidina (0.63 ml, 5.34 mmol) y NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.24 g, 5.88 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos la mezcla de reacción se particionó entre agua y DCM, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo-marrón. (UPLC-MS 7) t_R 1.01; ESI-MS 237.0 y 238.9 [M+H]⁺.

El siguiente Intermediario se ha sintetizado de una manera análoga al Intermediario 90:

Intermediario 92: (R)-5-cloro-4 -((1-metoxipropan-2-il) oxi)pirimidin-2-amina.

A partir del Intermediario 93, este se hacen reacciona de una manera análoga a la preparación del Intermediario 90. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (s, 1H), 6.71 (s, br, 2H), 5.44 – 5.32 (m, 1H), 3.53 – 3.42 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.23 (d, 3H). (UPLC-MS 7) t_R 0.74; ESI-MS 218.1 y 220.1 [M+H]⁺.

El siguiente Intermediario se ha sintetizado de una manera análoga al Intermediario 91:

Intermediario 93: (R)-2,5-dicloro-4 -((1-metoxipropan-2-il) oxi)pirimidina

A partir de (R)-1-metoxipropan-2-ol, este se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 91 (UPLC-MS 7) t_R 1.02; ESI-MS 237.1 y 239.0 [M+H]⁺.

Intermediario 95: N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una mezcla de 1 - ((2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) metil) -4-metil-piperazin-2-ona (Intermediario 81, 268 mg, 0,641 mmol), fenil (5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il) carbamato de metilo (Intermediario 96, 834 mg, 1,122 mmol) y DMAP (7,83 mg, 0,064 mmol) en acetonitrilo (2,6 ml) se calentó a reflujo durante 3,5 h. La mezcla de reacción se evaporó y se aplicó a una columna de sílice RediSep 24 g como una solución de DCM y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con un gradiente de DCM a 10% MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

(UPLC-MS 6) t_R 0,92; ESI-MS 538.7 [M + H] +.

Intermediario 96: fenilo (5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il) carbamato.

cloroformiato de fenilo (3,89 ml, 31,0 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla de 6-amino-4-isopropoxinicotinonitrilo (Intermediario 97, 2,5 g, 14,11 mmol) y piridina (2,51 ml, 31,0 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, piridina adicional (2,51 ml, 31,0 mmol) que se añade, antes de agitar durante 12 h adicionales y después se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O y el producto fue obtenido por filtración como un sólido beige. (UPLC-MS 7) t_R 1,09; ESI-MS 298.2 [M + H] +.

Intermediario 96G: (racémico) fenil (5-ciano-4- (2-((tetrahidro-2H-piran-2-il) oxi) etoxi) piridin-2-il) carbamato.

A partir del Intermediario 162, este se hace reaccionar de manera análoga a la preparación del Intermediario 96. (UPLC-MS 3) Rt = 1,11 min; MS m / z [M + H] + 384,1.

Intermediario 97: 6-amino-4-isopropoxinicotinonitrilo.

Se añadió una solución de KHMDS (87 g, 438 mmol) en porciones a una solución de propan-2-ol (26,3 g, 438 mmol) en THF (250 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 min una solución de 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (, Intermediario 21 30 g, 219 mmol) se añadió en THF (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre NH₄Cl acuoso saturado y EtOAc, se extrajo con EtOAc (2x), las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se trituró con Et₂O y el producto obtenido por filtración como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,64 (septeto, 1H), 1,31 (d, 6H). (UPLC-MS 7) t_R 0,61; ESI-MS 178.1 [M + H] +.

Intermediario 98: 6-amino-4-etilnicotinonitrilo.

Una mezcla de 5-bromo-4-etilpiridin-2-amina (Intermediario 99, 110 mg, 0,55 mmol), cianuro de zinc (71 mg, 0,60 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (63 mg, 0,06 mmol) en DMF (1 ml) se lavó abundantemente con argón y se calentó en un frasco sellado septum a 85 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se evaporó, preabsorbido en Isolute y se purificó por cromatografía en fase normal con una columna RediSep® 12 g: eluyendo con un gradiente de DCM a 20% MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (s, 1H), 6,92 (s, br, 2H), 6,37 (s, 1H), 2,57 (q, 2H), 1,17 (t, 3H).

Intermediario 99: 5-bromo-4-etilpiridin-2-amina.

Se añadió NBS (231 mg, 1,30 mmol) a una solución de 4-etilpiridin-2-amina (144 mg, 1,18 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente se repartió la mezcla de reacción entre Na₂S₂O₃ acuoso y DCM, se extrajo con DCM (2x), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido beige. (UPLC-MS 6) tR 0,61; ESI-MS 200,9 y 202,9 [M + H] +.

Intermediario 101: 6-(difluorometil)-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

Se añadió DAST (4,86 ml, 23,70 mmol) gota a gota a una solución de 2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehído (Intermediario 41, 2,5 g, 8,46 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 0 °C, a continuación, durante 18 h a temperatura ambiente y se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado y DCM, se extrajo con DCM (3x), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se preabsorbió sobre Isolute y se purificó por cromatografía de fase normal usando una columna de sílice RediSep® 40 g, eluyendo con un gradiente de heptano a EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. (UPLC-MS 7) tR 0,78; ESI-MS 259.2 [M + H] +.

Intermediario 102: 6-amino-4-(isopropilamino) nicotinonitrilo.

Una mezcla de isopropilamina (1,83 ml, 21,3 mmol), 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 972 mg, 7,09 mmol) y diisopropiltilamina (3,71 ml, 21,3 mmol) en DMA (17 ml) se calentó a 50 °C en un tabique sellado recipiente de reacción durante 48 h. Luego se enfrió la mezcla de reacción, se evaporó y se purificó por cromatografía en fase normal utilizando una columna RediSep® 40 g, eluyendo con un gradiente de DCM a 10% MeOH en DCM. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se repartió entre DCM y solución de ácido cítrico acuoso al 10%, la capa acuosa se lavó 2 veces con DCM, se basificó con NaHCO₃, se extrajo con DCM (4x), los extractos orgánicos combinados de la extracción básica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el título compuesto como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (s, 1H), 6,31 (s, br, 2H), 5,71 (d, br, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,61-3,49 (m, 1H), 1,14 (d, 6H).

Intermediario 102E: 6-amino-4-((2-(trifluorometoxi)etil)amino) nicotinonitrilo.

A partir del Intermediario 21 y 2-(trifluorometoxi)etanamina, se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 102. (UPLC-MS 3) Rt = 0,54 min; MS m / z [M + H] + 247.

Intermediario 102F: 6-amino-4-((2-(terc-butoxi)etil)amino) nicotinonitrilo.

A partir del Intermediario 21 y 2-(terc-butoxi)etanamina, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 102.

(UPLC-MS 3) Rt = 0,58 min; MS m / z [M + H] + 235.

Intermediario 103: 4-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)morfolin-3-ona.

Una mezcla de 2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehído (Intermediario 41, 1,50 g, 5,40 mmol), acetato de 2-(2-aminoetoxi)hidrocloruro de acetato de (Intermediario 105, 1,24 g, 6,75 mmol) y trietilamina (0,97 ml, 7,02 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) a temperatura ambiente se agitó durante 1 h triacetoxiborohidruro de sodio y, a continuación (1,83 g, 8,63 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se añadió a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio adicional (0,92 g, 4,32 mmol). Después de otras 5 h de agitación a temperatura ambiente se partió la mezcla de reacción entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM, la mezcla se extrajo con DCM (3x), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se aplicó a una 80 g de sílice RediSep® y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con un gradiente de DCM a 10% MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. (UPLC-MS 6) tR 0,42; ESI-MS 322.2 [M + H] +.

Intermediario 103A: (S)-1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona.

A partir de Intermediarios 41 y 106, se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 103. (UPLC-MS 6) tR 0,35; ESI-MS 322.2 [M + H] +.

Intermediario 103B: (R)-1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona.

A partir de Intermediarios 41 y 106A, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 103. (UPLC-MS 6) tR 0,38; ESI-MS 322.3 [M + H] +.

Intermediario 103C: (R)-4-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-5-metilmorfolin-3-ona.

A partir de los Intermediarios 41 y 152, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 103. (UPLC-MS 6) tR 0,49; ESI-MS 336.3 [M+H] +.

Intermediario 103D: (S)-4-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-5-metilmorfolin-3-ona.

5 A partir de los Intermediarios 41 y 152A, se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 103. (UPLC-MS 7) tR 0,48; ESI-MS 336.2 [M + H] +.

Intermediario 104: (S)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-2-ona.

10 El cloruro de terc-butildimetilsililo (3,77 g, 25,02 mmol), DIPEA (4,84 ml, 27,7 mmol) y DMAP (51 mg, 0,42 mmol) se añadieron a una solución de (S)-1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (103A Intermediario, 6,7 g, 20,85 mmol) en DMF (15 ml) y DCM (60 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente, se repartió entre agua y DCM, las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título como un vidrio marrón. (UPLC-MS 6) tR 0,94; ESI-MS 436.2 [M + H] +.

15 Intermediario 104A: (R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-2-ona.

A partir del Intermediario 103B, este se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 104. (UPLC-MS 6) tR 0,98; ESI-MS 436.4 [M + H] +.

Intermediario 105: clorhidrato de acetato de etilo 2- 2-aminoetoxi).

20 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 32,7 ml, 131 mmol) a una solución de 2- (2-aminoetoxi) acético (1,56 g, 13,10 mmol) en etanol (38,2 ml, 655 mmoles) y se calentó durante 2 h a reflujo suave. La mezcla de reacción se evaporó para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (s, br, 3H), 4,18 (s, 2H), 4.17 a 4.8 (m, 2H), 3,75-3,68 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 2H), 1,20 (t, 3H).

Intermediario 106: clorhidrato (S) de etil-4-amino-2hidroxibutanona.

25 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 98 ml, 391 mmol) a una mezcla de ácido (S)-4-2-amino-hidroxibutanoico (4,66 g, 39,10 mmol) en etanol (114 ml, 1,96 mol) y se calentó durante 2 h a reflujo suave. La mezcla de reacción se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, br, 3H), 5,23 (s, br, 1H), 4.19 a 4.5 (m, 3H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,21 (t, 3H).

Intermediario 106A: clorhidrato de (R)-etil-4-amino-2hidroxibutanona.

30 A partir del ácido (R)-4-amino-2-hidroxibutanoico, se reaccionó de manera análoga a la preparación del Intermediario 106. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (s, br, 3H), 4,41-4,04 (m, 3H), 2,94-2,56 (m, 2H), 2,05-1,82 (m, 1H), 1,87-1,66 (m, 1H), 1,21 (t, 3H).

Intermediario 107: N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

35 Una mezcla de 1 - ((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metil-piperazin-2-ona (Intermediario 81, 1,03 g, 3,08 mmol), fenilo (5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il) carbamato de metilo (Intermediario 108, 2,19 g, 6,16 mmol) y DMAP (753 mg, 6,16 mmol) en DMA (15 ml) se calentó a 90 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre EtOAc y, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (RP 4) y el producto que contiene las fracciones se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. Después, el residuo se trituró con una mezcla de DCM, Et₂O y heptano para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 7) tR 0,80; ESI-MS 554.4 [M + H] +.

Intermediario 108: fenilo (5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il) carbamato.

45 cloroformiato de fenilo (4,93 ml, 39,3 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla de 6-amino-4-(2-metoxietoxi)nicotinonitrilo (Intermediario 20, 3,45 g, 17,86 mmol) y piridina (6,35 ml, 79 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y después se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se trituró con EtOAc y el producto obtenido por filtración como un sólido blanco. (UPLC-MS 7) tR 0,97; ESI-MS 314.3 [M + H] +.

50 Intermediario 110: N-(5-ciano-4-etilpiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una mezcla de 2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehído (Intermediario 41, 400 mg, 1,69 mmol), fenilo (5-ciano-4-etilpiridin-2-il) carbamato de metilo (Intermediario 111, se calentó 773 mg, 2,89 mmol) y DMAP (293 mg, 2,40 mmol) en DMF (3 ml) durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo 2 veces con EtOAc, las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se aplicó a una columna RediSep® 40 g y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con heptano y luego un gradiente de heptano a EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título. (UPLC-MS 6) tR 1,23; ESI-MS 410.3 [M + H] +.

Intermediario 111: fenilo (5-ciano-4-etilpiridin-2-il) carbamato.

A partir del Intermediario 98, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 108. (UPLC-MS 6) tR 1,06; ESI-MS 268.2 [M + H] +.

Intermediario 112: (S) -6-amino-4 - ((1-metoxipropan-2-il) amino) nicotinonitrilo.

Una mezcla de (S) -1-metoxi-2-propilamina (5,91 g, 65,6 mmol), 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 3,0 g, 21,88 mmol) y diidopropiltilamina (11,52 ml, 65,6 mmol) en DMA (50 ml) se calentó a 60 °C en un recipiente de reacción tabique sellado durante 48 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y NH₄Cl acuoso, se extrajo con DCM (3x), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. (UPLC-MS 7) tR 0,40; ESI-MS 207.1 [M + H] +.

Intermediario 113: (R) -6-amino-4 - ((1-metoxipropan-2-il) amino) nicotinonitrilo.

A partir del Intermediario 21 y (R) -1-metoxi-2-propilamina, reaccionó de una manera análoga a la preparación del Intermediario 112. (UPLC-MS 7) tR 0,42; ESI-MS 207.1 [M + H] +.

Intermediario 115: N - ((2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) metil) -N-metilacetamida.

Se añadió anhídrido acético (0,38 ml, 3,98 mmol) a una solución de 1- (2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) -N-metilmelanamina (Intermediario 118, 1,0 g, 3,98 mmol) y 2,6-lutidina (0,69 ml, 5,97 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se repartió entre NaHCO₃ saturado y EtOAc, se extrajo 2 veces con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se aplicó a una columna de sílice RediSep® 40 g y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con un gradiente de DCM a 10% MeOH en DCM que contiene 1% NH₃. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título. (UPLC-MS 7) tR 0,45; ESI-MS 294.2 [M + H] +.

Alternativamente Intermediario 115 se prepara:

A una solución enfriada de 1- (2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) -N-metilmelanamina (Intermediario 118, 3,49 g, 13,89 mmol) y trietilamina se añadieron (3,0 ml, 21,64 mmol) en DCM a 0°C cloruro de acetilo (1,1 ml, 15,47 mmol). La mezcla de reacción se continuó agitando a 0 °C durante 1,5 h después de lo cual se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. Se añadió diclorometano y HCl acuoso 1 M, las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con HCl 1M acuoso adicional. Las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM, se basificó con NaOH acuoso 4 M y se extrajeron varias veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (3-5%) en DCM produciendo el compuesto del título en forma de una resina amarilla. (UPLC-MS 3) tR 0,45 min; ESI-MS 294.2 [M + H] +. 1H RMN (600 MHz, CDCl₃) (indica una mezcla de superposición de rotámeros del compuesto del título en una mezcla aproximada de 1: 1) δ 7,02 (s, 0,5H), 6,86 (s, 0,5H), 5,16 (s, 0,5 H), 5,01 (s, 0,5H), 4,82 (br s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,37-3,30 (m, 8H), 2,84 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,08 (s, 1,5H), 2,05 (s, 1,5H), 1,88-1,79 (m, 2H).

Intermediario 118: 1- (2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) -N-metilmelanamina.

Se añadió una solución de metilamina en MeOH (8 M, 1,06 ml, 8,46 mmol) a una mezcla de 2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehído (Intermediario 41, 1,0 g, 4,23 mmol) e hidrocloreto de metilamina (0,57 g, 8,46 mmol), en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,06 g, 16,93 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción se enfrió y se redujo el volumen a vacío. Después, la fase predominantemente acuosa restante se extrajo con DCM (3x), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título. (UPLC-MS 7) tR 0,33; ESI-MS 252.2 [M + H] +.

Alternativamente, el Intermediario 118 se prepara así:

Se añadió Metilamina a una solución de 2- (dimetoximetil) (15,00 mmol 7,5 ml,) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehído (Intermediario 41, 3 g, 12,70 mmol) en MeOH (60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h. Se añadió NaBH₄ (690 mg, 18,24 mmol) porciónwise y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 40 min. Los disolventes se concentraron y el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas se lavaron con agua. Las capas orgánicas combinadas

se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un aceite naranja. (UPLC-MS 3) tR 0,35 min; ESI-MS 252.2 [M + H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,91 (br s, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,36-3,47 (m, 8H), 2,73 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,21 (br s, 1H), 1,95-1,87 (m, 2H).

5 Intermediario 120B: 6-(2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-ilmetil)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida

10 Se añadió una solución de di (1H-1,2,4-triazol-1-il) metanona (320 mg, 1,95 mmol) en DMF (7 ml) a una mezcla de 6-amino-4-((2-metoxietil) amino) nicotinonitrilo (Intermediario 75, 375 mg, 1,95 mmol) en DMF anhidro (1,5 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 2,5 h a temperatura ambiente una solución de 5-((2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) metil) -2-oxa-5- se añadió azaespiro [3,4] octano (230C Intermediario , 260 mg, 0,78 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 17,5 h a temperatura ambiente, después se repartió entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc, la fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se aplicó a una columna de sílice y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con EtOAc y luego un gradiente de DCM a 10% MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. (UPLC-MS 3) Rt = 0,92 min; MS m / z [M + H]⁺ + 552.

Intermediario 120C: N-(4-((2-tert-butoxi)etil)amino)-5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 81 y 102F, estos se hacen de manera análoga a la preparación del Intermediario 119. LC-MS: Rt = 0,95 min; MS m / z [M + H]⁺ + 595; Método: UPLC-MS 3.

20 Intermediario 121: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

25 Una mezcla de 2- (trimetilsilil) etilo 4-((8-((5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)carbamoil)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato (Intermediario 122, 4,20 g, 5,29 mmol) y dihidrato de fluoruro de tetraetilamonio (2,53 g, 13,22 mmol) en AcCN (50 ml) se calentó durante 30 minutos a 70 °C. La mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM, la fase de DCM se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se aplicó a una columna de sílice RediSep® y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con EtOAc y luego un gradiente de DCM a 10% MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo-blanco. (UPLC-MS 7) tR 0,68; ESI-MS 539.5 [M + H]⁺.

30 Intermediario 122: 2- (trimetilsilil) etilo 4-((8-((5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)carbamoil)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato.

35 Se añadió una solución de di (1H-1,2,4-triazol-1-il) metanona (2,78 g, 15,23 mmol) en DMF (15 ml) a 6-amino-4-((2-metoxietil) amino) nicotinonitrilo (Intermediario 75, 2,96 g, 15,23 mmol) en DMF anhidro (15 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 2,5 h a temperatura ambiente una solución de 2- (trimetilsilil) etilo 4-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato (, Intermediario 123 2,83 g, 6,09 mmol) se añadió en DMF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 17,5 h a temperatura ambiente, después se repartió entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc, la fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se aplicó a una columna de sílice RediSep® y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con EtOAc y luego un gradiente de hexano a 50% EtOAc en hexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido clara. (UPLC-MS 7) tR 1,28; ESI-MS 683.5 [M + H]⁺.

Intermediario 123: 2- (trimetilsilil) etilo 4-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato.

45 Una mezcla de 2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehído (Intermediario 41, 2,50 g, 10,58 mmol), acetato de 2 - ((2-aminoetil) ((2- (trimetilsilil) etoxi) carbonil) amino) acetato de para-tolueno sulfonato (Intermediario 124, 8,37 g, 18,09 mmol) y trietilamina (3,23 ml, 23,28 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) a temperatura ambiente se agitó durante 12 h y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,72 g, 21,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, se repartió entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc, la fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se aplicó a una columna de sílice RediSep® y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con un gradiente de heptano a EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. (UPLC-MS 6) tR 0,42; ESI-MS 322.2 [M + H]⁺.

Intermediario 124: acetato de 2 - ((2-aminoetil) ((2- (trimetilsilil) etoxi) carbonil) amino) acetato de para-tolueno-sulfonato.

55 Una solución de acetato de 2 - ((2 - ((tert-butoxicarbonil) amino) etil) ((2- (trimetilsilil) etoxi) carbonil) amino) acetato de etilo (Intermediario 125, 7,70 g, 19,72 mmol) en Et₂O (50 ml) se añadió a una solución de ácido para-tolueno

(3,94 g, 20,70 mmol) en EtOH (50 ml) a temperatura ambiente. A continuación, la solución rotada se evaporó bajo una presión reducida de 270 mbar a temperatura ambiente durante 40 minutos y luego durante 1 hora a 55 °C. Al residuo se añadió EtOH (50 ml), que se elimina de nuevo por evaporación para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. (MS) ESI-MS 291.3 [M+H]⁺.

- 5 Intermediario 125: acetato de 2 - ((2 - ((tert-butoxicarbonil) amino) etil) ((2- (trimetilsilil) etoxi) carbonil) amino) acetato de etilo.

Se añadió 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (2- (trimetilsilil) etil) carbonato (5,44 g, 20,99 mmol) a una mezcla de acetato de 2 - ((2-((tert-butoxicarbonil) amino) etil) amino) de etilo (Intermediario 126, 4,70 g, 19,08 mmol) y K₂CO₃ (5,80 g, 42,0 mmol) en DCM (60 ml) y agua (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 20 h a temperatura ambiente, se repartió entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM, la mezcla se extrajo con DCM (2x), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,71 (d, br, 1H), 4,16-3,93 (m, 6H), 3,30 a 3,21 (m, 2H), 3,09-3,00 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,19 (t, 3H), 0,99 hasta 0,94 (m, 1H), 0,90-0,85 (m, 1H), 0,05 (s, 9H).

- 15 Intermediario 126: acetato de 2-((2-((tert-butoxicarbonil) amino) etil) amino) acetato de etilo.

bromoacetato de etilo (10,35 ml, 94,0 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla de terc-butilo (2-aminoetil) carbamato (15,0 g, 94,0 mmol), trietilamina (16,87 ml, 122 mmol) y THF (200 ml) a 0 °C. Después de agitar 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se diluyó con DCM, se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,62 (s, br, 1H), 4,00 (q, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,04-2,90 (m, 2H), 2,58-2,49 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,11 (t, 3H).

Intermediario 145: (R)-fenil (4-5-ciano-((1-metoxipropan-2-il) oxi) piridin-2-il) carbamato.

cloroformiato de fenilo (1,53 ml, 12,2 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla de (R) -6-amino-4 - ((1-metoxipropan-2-il) oxi) nicotinonitrilo (Intermediario 146, 1,37 g, 5,55 mmol) y piridina (0,99 ml, 12,2 mmol) en THF (60 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y piridina adicional se añadieron (0,98 ml, 12,2 mmol) y cloroformiato de fenilo (1,53 ml, 12,2 mmol). Después de agitar durante otras 36 h a temperatura ambiente se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O y el producto obtenido por filtración como un sólido blanco. (UPLC-MS 6) tR 1,04; ESI-MS 328.4 [M + H]⁺.

- 30 Intermediario 146: (R) -6-amino-4 - ((1-metoxipropan-2-il) oxi) nicotinonitrilo.

Se añadió una solución de KHMDS en THF (1 M, 43,8 ml, 43,8 mmol) a una solución de (R) -1-metoxi-propanol (4,3 ml, 43,8 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente bajo una presión de argón positiva. Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente una solución de 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 3,0 g, 21,88 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 65 h a temperatura ambiente, se repartió entre NH₄Cl acuoso y EtOAc, se extrajo 2 veces con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O para dar el compuesto del título como un sólido beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1H), 6,82 (s, br, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,48 (d, 2H), 1,24 (d, 3H).

Intermediario 147: N-(5-ciano-4-(((R)-1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(((S)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una mezcla de carbonildiimidazol (49 mg, 0,301 mmol) y N-(5-ciano-4-(((R)-1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 148, 118 mg, 0,223 mmol) en DCM (10 ml) se calentó en un frasco sellado septum a 45 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre DCM y solución de ácido cítrico acuoso (5% w / w), se extrajo 2 veces con DCM, las capas de DCM se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo-blanco. (UPLC-MS 6) tR 1,14; ESI-MS 555.3 [M + H]⁺.

Intermediario 148: N-(5-ciano-4-(((R)-1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Se añadió cianoborohidruro de sodio (68 mg, 1,09 mmol) a una mezcla de (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 149, 255 mg, 0,543 mmol) y D-alaninol (61 mg, 0,815 mmol) en EtOH (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y se añadieron D-alaninol (61 mg, 0,815 mmol) y cianoborohidruro de sodio (68 mg, 1,09 mmol). Después de agitar otras 24 h a temperatura ambiente D-alaninol (204 mg, 2,72 mmol) y cianoborohidruro de sodio (68 mg, 1,09 mmol) se añadieron de nuevo. Después de otras 48 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo 3x con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se aplicó a una columna de sílice RediSep® 40 g y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con EtOAc y luego con un gradiente de DCM a 10% MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el

producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 6) tR 0,87; ESI-MS 529.3 [M + H] +.

Intermediario 149: (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

- 5 Una mezcla de 2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehído (Intermediario 41, 156 mg, 0,660 mmol), (R) -fenil (5-ciano-4 - ((1-metoxipropan-2-il) oxi) piridin-2-il) carbamato de metilo (Intermediario 145, 281 mg, 0,858 mmol) y DMAP (121 mg, 0,990 mmol) en DMF (3 ml) se calentó durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo 2 veces con EtOAc, las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se aplicó a una columna RediSep® 40 g y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con hetane y luego un gradiente de DCM a 10% MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título. (UPLC-MS 6) tR 1,20; ESI-MS 470.2 [M + H] +.

Intermediario 152: ácido (R)-2-(2-((tert-butoxicarbonil) amino) propoxi) acético.

- 15 hidruro de sodio (60% w / w de dispersión en aceite mineral, 4,58 g, 114 mmol) se añadió en porciones a una solución de ácido 2-bromoacético (5,3 g, 38,1 mmol) y N-Boc-D-alaninol (10,0 g, 57,2 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se lavó 2 veces con EtOAc, ácido clorhídrico (1 M, 84 ml, 84 mmol) se añadió a la capa acuosa (pH 2 - 3) y la capa acuosa se extrajo 2x con DCM. Las capas de DCM se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar el compuesto del título como un aceite amarillo que cristalizó en reposo. (MS) ESI-MS 256.2 [M-H] -.

- 20 Intermediario 152A: ácido (S)-2-(2-((tert-butoxicarbonil) amino) propoxi)acético.

De N-Boc-L-alaninol, reaccionó de una manera análoga a la preparación del Intermediario 152. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,51 (s, br, 1H), 6,67 (d, br, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,91-3,76 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1.22 a 1.12 (m, 3H).

Intermediario 154: 1- ((2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) metil) pirrolidin-2-ona.

- 25 Una mezcla de 2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehído (Intermediario 41, 5,0 g, 17,99 mmol), metil 4-aminobutanoato de hidrocloreto (4,14 g, 27,0 mmol) y trietilamina (4,24 ml, 30,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (85 ml) a temperatura ambiente se agitó durante 1,5 h y triacetoxiborohidruro de sodio (5,72 g, 27,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, se repartió entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM, se extrajo 2 veces con DCM, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O (20 ml) y se filtró lavando con Et₂O para dar el compuesto del título como un sólido marrón pálido.

- 30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,96 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,30 (s, 6H), 3,27 - 3,21 (m, 2H), 3,17 - 3,11 (m, 2H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,29 a 2,23 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H). (UPLC-MS 6) tR 0,46; ESI-MS 306.2 [M + H] +.

Intermediario 162: (racémico) 6-amino-4- (2 - ((tetrahidro-2H-piran-2-il) oxi) etoxi) nicotinonitrilo.

- 35 A partir del Intermediario 21 y 2 - etanol ((tetrahidro-2H-piran-2-il) oxi) (racémico), se hacen reaccionar de manera análoga a la preparación del Intermediario 146. (UPLC-MS 7) tR 0,70; ESI-MS 264.1 [M + H] +.

Intermediario 164: N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

- 40 Se añadió HF-piridina (300 µl, 3,33 mmol) a una solución de 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 165, 861 mg, 1,549 mmol) en THF (8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h y 20 min, se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se repartió con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) tR 1,11 min; ESI-MS 442.1 [M + H] +; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13,92 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,90-4,79 (m, 1H), 4,72 (d, 2H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,54 (s, 6H), 2,86 (t, 2H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,57 (br s, 1H), 1,44 (d, 6H).

- 45 Intermediario 165: 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

- 50 A una solución de fenilo 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato se añadió (Intermediario 38, 1 g, 2,116 mmol) y 6-amino-4-isopropoxinicotinonitrilo (Intermediario 97, 380 mg, 2,144 mmol) en THF (8 ml) a -78 ° C LHMDS 1 M en THF (4,3 ml, 4,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 ° C durante 2 h y 10 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaH₄Cl acuoso saturado y se repartió entre acetato de etilo / heptano (1: 1) y agua. La capa orgánica se lavó con agua, la capa de agua se extrajo de nuevo con acetato de etilo / heptano (1: 1) y las capas orgánicas combinadas se secaron usando

Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por gel de sílice eluyendo cromatografía en columna con un gradiente de acetato de etilo (0-20%) en heptano para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) tR 1,69 min; ESI-MS 556.2 [M + H]⁺. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 14,00 (s, 1 H), 8,36 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,44 (d, 1H), 4,89-4,79 (m, 3H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,45 (s, 6H), 2,87 (t, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,44 (d, 6H), 0,95 (s, 9H), 0,12 (d, 6H).

Intermediario 167: (8-((5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)carbamoil)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil metanosulfonato.

Se añadió trietilamina (80 l, 0,577 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (38 l, 0,488 mmol) se añadieron a una solución de N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 164, 194 mg, 0,439 mmol) en THF (7 ml) a 0 ° C. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2,5 horas a 0 ° C y se filtró para eliminar las impurezas sólidas. El residuo sólido se lavó con THF y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma ligera resina de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.

Alternativamente, el Intermediario 167 también se pueden preparar:

Una solución de N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 164, 7,59 g, 17,19 mmol) en DCM (80 ml) se enfrió a 0 ° C y anhídrido metanosulfónico (6 g, 34,4 mmol) se añadió en una porción. El baño de refrigeración se retiró y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La solución resultante se utilizó directamente en el siguiente paso. (UPLC-MS 3) tR 1,30 min; ESI-MS 455.0 [M; Me-éter a partir de enfriamiento con MeOH]⁺.

Intermediario 169: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A una solución de (8-((5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)carbamoil)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil Se añadió metanosulfonato de (Intermediario 170, 368 mg, 0,657 mmol) en DCM (2,7 ml) a temperatura ambiente NEt₃ (0,319 ml, 2,301 mmol) seguido de 1-metil-piperazin-2-ona (120 mg, 1,052 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se repartió entre DCM y agua. La capa de agua se extrajo varias veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de MeOH (0-3%) en DCM para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) tR 0,87 min; ESI-MS 553.3 [M + H]⁺. 1H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 13,75 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,6 a 4,1 (m, 2H), 3,70 (br s, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,50-3,42 (m, 8H), 3,40 (s, 3H), 3,31 (br s, 2H), 3,14 (br s, 2H), 2,96 (br s, 3H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,71 (br s, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H).

Intermediario 170: (8-((5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)carbamoil)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil metanosulfonato.

Se añadió trietilamina (120 l, 0,866 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (57 l, 0,731 mmol) se añadieron a solución de N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 171, 300 mg, 0,657 mmol) en THF (11 ml) a 0 ° C. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2,5 horas a 0 ° C y se filtró para eliminar las impurezas sólidas. El residuo sólido se lavó con THF y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título como sólido de color beige que se usó directamente en la siguiente etapa.

(UPLC-MS) ESI-MS 535.1 [M + H]⁺. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13,67 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,47 (s, 3H), 5,33 (br s, 1H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,53-3,45 (m, 8H), 3,41 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,88 (t, 2H), 2,09 - 1,94 (m, 2H).

Intermediario 171: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Se añadió HF-piridina (426 l, 3,31 mmol) a una solución de 6-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 74, 900 mg, 1,577 mmol) en THF (7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2 h, se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se repartió con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) tR 0,85 min; ESI-MS 457.1 [M + H]⁺. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13,71 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,71 (d, 2H), 4,07-3,99 (m, 2H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,55 (s, 6H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H).

Intermediario 179: 6-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

5 A una solución de (8-((5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)carbamoil)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil metanosulfonato (Intermediario 167, 188 mg, 0,362 mmol) en DCM (1 ml) se añadió trietilamina (0,176 ml, 1,267 mmol) seguido de 1-acetilpiperazina (71,0 mg, 0,543 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua y se extrajo. La fase acuosa se extrajo con DCM (2x), las capas orgánicas combinadas se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH (1-5%) en DCM. Las Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) tR 0,97 min, ESI-MS 552.3 [M + H]⁺. 1H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 14,01 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,7 a 4,2 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 4H), 3,47-3,42 (m, 8H), 2,86 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,44 (d, 6H).

Intermediario 180: (racémico) N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(1-(N-metilacetamido)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

15 A una solución de (racémico) N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(1-(metilamino)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 181, 60 mg, 0,124 mmol) y NEt₃ (100 l, 0,717 mmol) en DCM (1,5 ml) fue gota a gota añadió cloruro de acetilo (20 l, 0,281 mmol) y la solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con DCM. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x), las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (incluyendo 3% NH₃, 2-4%) en DCM. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un vidrio incoloro. (UPLC-MS 3) tR 0,88 min, ESI-MS 526.3 [M + H]⁺.

Intermediario 181: (racémico) N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(1-(metilamino)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

25 A una suspensión de 1-(8-((5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)carbamoil)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)etil metanosulfonato(racémico) (Intermediario 182, 231 mg, 0,421 mmol) se añadió metilamina en DCM (8 ml) y DMF (0,5 ml) a 0 ° C (2 M en THF, 3 ml, 6,00 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x), se combinaron las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH (incluyendo 3% NH₃, 4-5%) en DCM para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. (UPLC-MS 3) tR 0,76 min, ESI-MS 484.2 [M + H]⁺. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13,70 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,25 (t, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,11-3,93 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,52-3,42 (m, 8H), 3,39 (s, 3H), 2,99-2,81 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,24 (s, 1H).

35 Intermediario 182: (racémico) 1-(8-((5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)carbamoil)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)etil metanosulfonato.

40 A una suspensión de (racémico) N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(1-hidroxietil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 183, 198 mg, 0,421 mmol) y NEt₃ (80 µl, 0,574 mmol) en DCM (8 ml) y DMF (0,5 ml) a 0 ° C se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (40µl, 0,513 mmol) y la suspensión se continuó en agitación a 0 ° C durante 4 h, después de lo cual se utilizó directamente en el siguiente paso. (UPLC-MS 3) tR 1,15 min; ESI-MS 484.8 [M; Me-éter de enfriamiento con MeOH]⁺.

Intermediario 183: (racémico) N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(1-hidroxietil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

45 Se añadió hidrofluoruro piridina (0,130 ml, 1,012 mmol) a una suspensión de (racémico) 6-(1-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 184, 296 mg, 0,506 mmol) en THF (2,5 ml) y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se añadió DCM. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH (0-4%) en DCM para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. (UPLC-MS 3) tR 0,90 min, ESI-MS 471.2 [M + H]⁺. 1H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,62 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,23 a 5,16 (m, 2H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,41-3,31 (m, 8H), 3,30 (s, 3H), 2,89-2,83 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,30 (d, 3H).

Intermediario 184: (racémico) 6-(1-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

55 Una solución de 6-amino-4 - nicotinonitrilo (amino (2-metoxietil)) (Intermediario 75, 524 mg, 2,73 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió gota a gota a una suspensión enfriada de di (1H-1,2 , 4-triazol-1-il) metanona (448 mg, 2,73 mmol) en DMF (1,5 ml) a 0 ° C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0 ° C, después de lo cual se dejó calentar a temperatura ambiente. Una solución de (racémico) 6- (1 - ((tert-butildimetilsilil) oxil) -7- (dimetoximetil) -1,2,3,4-

tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 185, 500 mg, se añadió 1,364 mmol) en DMF (2,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (100 ml) y los precipitados sólidos se separaron por filtración. Los disolventes se concentraron y el material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (0-4%) en DCM, seguido de re-
5 purificación con un gradiente de EtOAc (0-40%) en heptano. Se combinaron las Las fracciones que contenían el producto para dar el compuesto del título como un sólido ceroso. (UPLC-MS 3) tR 1,66 min, ESI-MS 585.3 [M + H] +.

Intermediario 185: (racémico) 6- (1 - ((tert-butildimetilsilil) oxi) etil) -7- (dimetoximetil) -1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

A una solución de 1- (2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) etanol (racémico) (Intermediario 186, 8,33 g, 33,00 mmol) en DCM (120 ml) y DMF (30 ml) a 0 ° C se añadió DIPEA (8,65 ml, 49,50 mmol), DMAP (81 mg, 0,66 mmol) y TBSCl (6,29 g, 39,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuoso se extrajo de nuevo con DCM (2x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto como un sólido de color parduzco. (UPLC-MS 3) tR 1,13 min, ESI-MS 367.1 [M + H] +.
10
15

Intermediario 186: (racémico) 1- (2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) etanol.

A una solución de 2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehído (Intermediario 41, 13,5 g, 49,7 mmol) en THF (250 ml) a 0 ° C se añadió lentamente una solución de MeMgBr (3M en éter dietílico, 66,3 ml, 199 mmol) en THF (250 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 3 h. se añadió MeMgBr adicional (16,6 ml, 49,7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (150 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron usando Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título como un sólido amarillo. (UPLC-MS 3) tR 0,44 min, ESI-MS 253.1 [M + H] +. 1H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,33 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,18 - 5,10 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,65 (d, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 6H), 3.26 hasta 3.21 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,20 (d, 3H).
20
25

Intermediario 188: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((metilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A una suspensión de (8-((5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)carbamoil)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil metanosulfonato (Intermediario 170, 363 mg, 0,679 mmol) se añadió en THF (8 ml) de metilamina 2 M en THF (5 ml, 10,00 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y DCM. Se separaron las fases y la fase acuoso se extrajo con DCM (3x), las fases orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (incluyendo 3% NH₃, 10 a 20%) en DCM. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. (UPLC-MS 3) tR 0,70 min, ESI-MS 470.2 [M + H] +. 1H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,60 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,96-3,91 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,53 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,42-3,34 (m, 8H), 3,30 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,95-1,87 (m, 2H).
30
35

Intermediario 191: N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((metilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.
40

A una suspensión de (8-((5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)carbamoil)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil metanosulfonato (Intermediario 167, 2,59 g, 4,98 mmol) se añadió en THF (83 ml) metilamina 2 M en THF (37.4 ml, 74.70 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y DCM. Se separaron las fases y la fase acuoso se extrajo con DCM (2x), las fases orgánicas se combinaron y secaron con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. (UPLC-MS 3) tR 0,88 min, ESI-MS 455.3 [M + H] +. 1H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 14,00 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,88-4,79 (m, 1H), 4,6 a 4.1 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,50 (s, 6H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,43 (d, 6H).
45

Intermediario 195: 2-(((8-((5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)carbamoil)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)(metil)amino)-2-oxoetil acetato.
50

A partir del Intermediario 191 y cloruro de acetoxiacetilo, reaccionó de una manera análoga a la preparación del Intermediario 187. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (1-4%) en DCM para dar el compuesto del título. (UPLC-MS 3) tR 1,15 min, ESI-MS 555.2 [M + H] +. 1H RMN (600 MHz, CDCl₃) (indica una mezcla de superposición de rotámeros del compuesto del título en una mezcla aproximada de 0,7: 0,3) δ 13,92 (s, 0,7H), 13,79 (s, 0,3H), 8,29 (s, 0,7 H), 8,29 (s, 0,3H), 7,88 (s, 1H), 7,40 (s, 0,3H), 7,38 (s, 0,7H), 5,36 (s, 0,7H), 5,30 (s, 0,3H), 4,82-4,59 (m, 5H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,45 (s, 1,8H), 3,43 (s,
55

4,2 h), 2,91 (s, 0,9H), 2,86 (s, 2,1H), 2,81 (t, 0,6H), 2,77 (t, 1,4H), 2,16 (s, 2,1H), 2,10 (s, 0,9H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 5H).

Intermediario 196: N-(4-(tert-butilamino)-5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

- 5 Una solución de 6-amino-4- (terc-butilamino) nicotinonitrilo (Intermediario 197, 402 mg, 1,794 mmol) en DMF anhidro (3 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de di (1H-1,2,4- triazol-1-il) metanona (327 mg, 1,794 mmol) y DMF (3 ml) se enfrió a 0 °C. Después de agitar durante 45 minutos a 0 °C se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se añadió una solución de 1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metil-piperazin-2-ona (Intermediario 81, 300 mg, 0,897 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 7 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de MeOH y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y agua, se filtró para eliminar los subproductos insolubles. Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (0-3%) en DCM. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. (UPLC-MS 3) tR 0,93 min, ESI-MS 551.4 [M + H]⁺. 1H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 13,68 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,48 (s, 6H), 3,30 (br s, 2H), 3,25 (br s, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,66 (br s, 2H), 2,39 (br s, 3H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Intermediario 197: 6-amino-4- (terc-butilamino) nicotinonitrilo.

- 20 A una solución de 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 1,00 g, 7,29 mmol) en DMA (18 ml) a temperatura ambiente se añadió terc-butilamina (2,4 ml, 22,03 mmol) y DIPEA (4.0 ml, 22.90 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante un día. La temperatura se aumentó a 70 °C y la mezcla de reacción se agitó durante dos días. La temperatura se incrementó aún más a 120 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 8 h. La mezcla de reacción se transfirió a un vial sellado, se añadió terc-butilamina adicional (1 ml, 9,18 mmol) y la mezcla se continuó agitando a 120 °C durante 4 días. La mezcla bruta se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (0-3%) en DCM para dar el compuesto del título como un sólido blanco mezclado con un líquido de color marrón. El material se disolvió en DCM y ácido cítrico acuoso (<10%). Las capas se separaron, la capa acuosa se lavó con DCM. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron de nuevo con ácido cítrico acuoso al 10%. Las capas acuosas se combinaron y se basificó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo varias veces con DCM (3x). Las capas orgánicas resultantes se combinaron, se secaron usando Na₂SO₄ y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) tR 0,52 min; ESI-MS 191.1 [M + H]⁺. 1H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,73 (br s, 2H), 1,42 (s, 9H).

Intermediario 197A: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((N-(2-(dimetilamino)etil)acetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

- 35 Una solución de 6-amino-4 - nicotinonitrilo (amino (2-metoxietil)) (Intermediario 75, 631 mg, 3,28 mmol) en DMF anhidro (4 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de di (1H-1,2, 4-triazol-1-il) metanona (539 mg, 3,28 mmol) y DMF (4 ml) enfriado a 0 °C. Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 2 h, después de lo cual una solución de N-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida (, Intermediario 198 460 mg, 1,313 mmol) se añadió en DMF (4 ml). La mezcla de reacción se continuó agitando durante 48 h a temperatura ambiente y se inactivó vertiéndola en NaHCO₃ acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc y DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua (RP 5, H₂O / MeCN 70:30 a 40:60 en 25 min). Se recogieron las Las fracciones que contienen el producto, se diluyó con agua y se basificó con NaHCO₃. La mezcla se concentró y se extrajo con DCM, se seca con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido incoloro espumosa. (UPLC-MS 3) tR 0,73 min, ESI-MS 569.0 [M + H]⁺. 1H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) (indica una mezcla de superposición de rotámeros del compuesto del título en una mezcla aproximada de 0,6: 0,4) δ 13,55 (s, 0,6H), 13,52 (s, 0,4H), 8,28 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (s, 0,4H), 7,40 (s, 0,6H), 6,98-6,91 (m, 1H), 5,41 (s, 0,6H), 5,40 (s, 0,4H), 4,70 (s, 0,8H), 4,65 (s, 1,2H), 3,96-3,90 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,42-3,24 (m, 13H), 2,86 (t, 0,8H), 2,81 (t, 1,2H), 2,36 (t, 1,2H), 2,30 (t, 0,8H), 02/17 a 02/08 (m, 7.8H), 1,96 (s, 1,2H), 1,94-1,86 (m, 2H).

Intermediario 198: N-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida.

- 55 A una solución de N¹-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N₂,N₂-dimetilotano-1,2-diamina (Intermediario 199, 300 mg, 0,973 mmol) se añadió y NET₃ (0,270 ml, 1,937 mmol) en DCM (10 ml) cloruro de acetilo (0,075 ml, 1,055 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con DCM. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x), las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. (UPLC-MS 3) tR 0,30 min, ESI-MS 351.2 [M + H]⁺. 1H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) (indica una mezcla de

superposición de rotámetros del compuesto del título en una mezcla aproximada de 0,5: 0,5) δ 6,94 (s, 0,5H), 6,92 (s, 0,5H), 6,52-6,48 (m, 0,5H), 6,48-6,43 (m, 0,5H), 4,98 (s, 0,5H), 4,96 (s, 0,5H), 4,53 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,28 - 3,22 (m, 3H), 3,19 (t, 1H), 2,65 (t, 1H), 2,61 (t, 1H), 2,31 (t, 1H), 2,26 (t, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 7,5H), 1,97 (s, 1,5H), 1,79-1,71 (m, 2H).

5 Intermediario 199: N¹-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N2,N2-dimetiletano-1,2-diamina.

A una solución de 2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehído (Intermediario 41, 1,5 g, 6,35 mmol) en DCM (40 ml) a temperatura ambiente se le añadió 2-dimetilaminoetilamina (1.387 ml, 12,70 mmol) y AcOH (0,472 ml, 8,25 mmol), seguido de Na(AcO)₃BH (2,69 g, 12,70 mmol) y la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se agitó durante 20 min. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó a través de gel de sílice eluyendo cromatografía en columna con un gradiente de MeOH (0-15%) en DCM. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título.

10 (UPLC-MS 3) tR 0,29 min, ESI-MS 309.1 [M + H]⁺. 1H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,42 (s, 6H), 3,40-3,36 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,92-1,85 (m, 2H).

Intermediario 200: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((N-(2-(dimetilamino)etil)metilsulfonamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una solución de 6-amino-4-se añadió ((2-metoxietil) amino) nicotinonitrilo (Intermediario 75, 720 mg, 3,75 mmol) en DMF anhidro (6 ml) gota a gota a una mezcla de di (1H-1,2, metanona 4-triazol-1-il) (660 mg, 3,62 mmol) y DMF (6 ml) se enfrió a 0 °C. Después de agitar durante 50 minutos a 0 °C se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y una solución de N-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)metanosulfonamida (Intermediario 201 697 mg, 1,803 mmol) se añadió en DMF (6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de MeOH y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y agua, se filtró para eliminar los subproductos insolubles. Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se seca con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (0-5%) en DCM. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como una resina de color naranja. (UPLC-MS 3) tR 0,81 min, ESI-MS 605.3 [M + H]⁺.

Intermediario 201: N-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)metanosulfonamida.

A una solución de N¹-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-N²,N²-dimetilotano-1,2-diamina se añadió (Intermediario 199, 780 mg, 2,53 mmol) y NEt₃ (0,705 ml, 5,06 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,215 ml, 2,78 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ y se diluye. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x), las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua (RP 6, H₂O / MeCN 95:05 a 40:60 en 25 min). Se recogieron las Las fracciones que contienen el producto, se diluyó con agua y se basificó con NaHCO₃. La mezcla se concentró y se extrajo con DCM, se seca con Na₂SO₄, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido ceroso incoloro. (UPLC-MS 3) tR 0,34 min, ESI-MS 387.2 [M + H]⁺. 1H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,26 (s, 1H), 6,56 - 6,52 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,32 (s, 6H), 3,28 - 3,23 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,66 (t, 2H), 2,24 (t, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,80-1,73 (m, 2H) .

45 Intermediario 202: N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((2-(dimetilamino)-N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A una solución de N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((metilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida Se añadió (Intermediario 191, 212 mg, 0,466 mmol) en DCM (4 ml) a 0 ° C NEt₃ (0,103 ml, 0,746 mmol) y 2- (dimetilamino) cloruro de acetilo (91 mg, 0,49 mmol) y la mezcla de reacción se se agitó durante 75 min. Se añadió NEt₃ adicional (0,103 ml, 0,746 mmol) y la reacción se continuó agitando a 0 ° C durante 30 min. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y un total de NEt₃ (0,206 ml, 1,486 mmol) y 2- (dimetilamino) cloruro de acetilo (273 mg, 1.469 mmol) y DCM (2 ml) se añadieron paso a paso durante el siguiente 22 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y DCM. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x), las fases orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (3-10%) en DCM. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido marrón. (UPLC-MS 3) tR 0,90 min, ESI-MS 540.3 [M+H]⁺. 1H RMN (600 MHz, CDCl₃) (indica una mezcla de superposición de rotámetros del compuesto del título en una mezcla

aproximada de 0,6: 0,4) δ 13,92 (s, 0,6H), 13,83 (s, 0,4H), 8,31 hasta 8,26 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,38 (s, 0,6H), 7,23 (s, 0,4H), 5,38 (s, 0,6H), 5,33 (s, 0,4H), 4,83-4,72 (m, 3H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,44 (s, 2,4H), 3,42 (s, 3,6H), 3,18 (s, 1,2H), 3,08 (s, 0,8H), 2,92 (s, 1,8 H), 2,87 (s, 1,2H), 2,79-2,72 (m, 2H), 2,34 (s, 3,6H), 2,26 (s, 2,4H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 6H).

5 Intermediario 206: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((2-metoxi-N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A una solución de N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((metilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida Se añadió (Intermediario 188, 230 mg, 0,490 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C NEt₃ (0,100 ml, 0,721 mmol) y cloruro de 2-metoxiacetilo (50 l, 0,548 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y DCM. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x), las fases orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (2-5%) en DCM. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de una resina incolora. (UPLC-MS 3) tR 0,91 min, ESI-MS 542.4 [M + H] +.

Intermediario 207: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((3-oxotiomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una solución de 6-amino-4 - nicotinonitrilo (amino (2-metoxietil) (Intermediario 75, 478 mg, 2,46 mmol) en DMF anhidro (4 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de di (1H-1,2, 4-triazol-1-il) metanona (449 mg, 2,46 mmol) y DMF (4 ml) enfriado a 0 °C. Después de agitar durante 60 minutos a 0 °C se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y una solución de 4 - ((2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3- il) metil) (, se añadió tiomorfolin-3-ona intermedia 208 415 mg, 1,230 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 24 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de MeOH. El residuo se diluyó con EtOAc y agua, se filtró para eliminar los subproductos insolubles. Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se seca con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (0-3%) en DCM, seguido de una purificación adicional con un gradiente de MeOH (0-2%) en DCM. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) tR 0,98 min, ESI-MS 556.4 [M + H] +. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 13,77 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,52-5,37 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,47-3,39 (m, 8H), 3,36-3,30 (m, 5H), 2,77 (t, 2H), 2,74-2,70 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H).

Intermediario 208: 4-((2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) metil) tiomorfolin-3-ona.

Una solución de acetato de 2-((2-(((2-dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)amino)etil)tiacetate (Intermediario 209, 929 mg, 1,696 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (0-5%) en DCM. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido marrón.

(UPLC-MS 3) tR 0,51 min, ESI-MS 338.3 [M + H] +. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 8H), 3,37 (s, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H).

40 Intermediario 209: acetato de 2-((2-(((2-dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)amino)etil)tiotetilo.

Una solución de acetato de 2-((2-aminoetil) tiotetilo) (Intermediario 210, 675 mg, 2,87 mmol) se añadió en DMA (7,5 ml) y MeOH (7,5 ml) a una solución de 2- (dimetoximetil) -5, 6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehído (Intermediario 41, 710 mg, 3,01 mmol) y Et₃N (0,417 ml, 3,01 mmol) en MeOH (7,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. NaBH₄ (142 mg, 3,75 mmol) se añadió en porciones y la agitación se continuó durante 40 min a temperatura ambiente. Se añadió Et₃N adicional (500 μ l, 3,61 mmol) y mezcla se agitó durante 4 h. Los disolventes se concentraron y el residuo se repartió entre DCM y ácido cítrico acuoso (5%). La capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico acuoso (5%) (3x). El valor pH de las capas acuosas combinadas se ajustó a 9 con Na₂CO₃ acuoso y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un aceite naranja. (UPLC-MS 3) tR 0,61 min; ESI-MS 384.1 [M + H] +. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,16 (s, 1H), 6,40-6,36 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,12 a 4,5 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,36-3,21 (m, 10H), 2,71-2,61 (m, 6H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,19 (t, 3H)

Intermediario 210: acetato de 2- ((2-aminoetil) tiotetilo) de etilo.

HCl (4 M en dioxano, 6 ml, 24,00 mmol) se añadió a una solución de acetato de 2 - ((2 - ((tert-butoxicarbonil) amino) etil) tiotetilo) acetato de etilo (Intermediario 211, 765 mg, 2,805 mmol) en dioxano (4 ml) a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título como un aceite rojizo. (UPLC-MS 3) ESI-

MS 165.1 [M + H]⁺. 1H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (s, 2H), 4.16 a 4.9 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 1,22 (t, 3H).

Intermediario 211: acetato de 2-((2-((tert-butoxicarbonil) amino) etil) tio)etilo.

5 Se añadió una solución de acetato de 2-mercaptoacetato (0,593 ml, 5,25 mmol) en THF (10 ml) a una suspensión de NaH (60% dispersión en aceite mineral, 204 mg, 5,10 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente, seguido por la adición de una solución de 2 - ((tert-butoxicarbonil) amino) etil 4-metilbencenosulfonato (Intermediario 212, 1,71 g, 4,61 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h y se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron usando MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc (0-40%) en hexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como aceite incoloro. (UPLC-MS 3) ESI-MS 264.2 [M + H]⁺. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,93 (br s, 1H), 4,25 a 4.14 (m, 2H), 3,39-3,30 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,77 (t, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,35 a 1,21 (t, 3H).

Intermediario 212: 2 - ((tert-butoxicarbonil) amino) etil 4-metilbencenosulfonato.

15 A una solución de terc-butilo (2-hidroxietil) carbamato de metilo (0,960 ml, 6,08 mmol) en piridina (25 ml) se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2,341 g, 12,16 mmol) a -10 ° C. La solución se agitó a -10 ° C durante 40 min. La mezcla de reacción se almacenó en una nevera a 4 ° C durante 4 días. Se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron ácido cítrico acuoso (10%), se seca con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. (UPLC-MS 3) ESI-MS 316.2 [M + H]⁺. 1H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,41-3,35 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Intermediario 213: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((1,1-dioxido-3-oxotiomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

25 A una solución de N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((3-oxotiomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 207, 304 mg, 0,547 mmol) se añadió en DCM (4 ml) de ácido m-cloroperbenzoico (194 mg, 0,866 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 100 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (0-5%) en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de una resina incolora. (UPLC-MS 3) tR 0,89 min, ESI-MS 588.3 [M + H]⁺. 1H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 13,73 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,05-3,99 (m, 2H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,27 a 3,22 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H).

Intermediario 230C: 5-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octano.

35 A una solución de 2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carbaldehído (Intermediario 41) (0,19 g, 0,78 mmol) en DCM (10 ml) se añadió 2-oxa-5-aza-espiro [3.4] octano (0,248 g, 1,57 mmol), DIPEA (0,410 ml, 2,35 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,332 g, 1,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (x3) y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS 3) Rt = 0,55 min; MS m/z [M + H]⁺ + 334.

Intermediario 232B: (racémico) N-(5-ciano-4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 54 y 77, se hace reaccionar de manera análoga a la preparación del Intermediario 232. (UPLC-MS 3) Rt = 0,87 min; MS m/z [M + H]⁺ + 532,4.

45 Intermediario 232N: (R)-N-(5-ciano-4-((1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 54 y 68B, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 232. (UPLC-MS 3) Rt = 1,33 min; MS m/z [M + H]⁺ + 546.

50 Intermediario 233I: N-(5-ciano-4-((2-(trifluorometoxi)etil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A una solución de fenil 7-(dimetoximetil)-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato (54A Intermediario, 145 mg, 0,349 mmol) y 6-amino-4-((2-(trifluorometoxi)etil)amino)nicotinonitrilo (102E Intermediario, 103 mg, 0,419 mmol) en THF (6 ml) se añadió lentamente LHMDs 1 M en THF (0,699 ml, 0,699 mmol) a -78 ° C. La mezcla de reacción se agitó a -78 ° C durante 30 min, después se dejó calentar a temperatura

ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0 - 100% EtOAc en heptano, a continuación, eluyendo con 0 - 100% (DCM: MeOH + 0,1% NH₃ 9: 1) en DCM proporcionó el compuesto del título. (UPLC-MS 3) Rt = 1,07 min; MS m / z [M + H] + 566.

Intermediario 235G: (racémico) N-(5-ciano-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A una suspensión de 1 - ((2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) metil) -4-metil-piperazin-2-ona (Intermediario 81, 317 mg, 0,948 mmol) y (fenil racémica) (5-ciano-4- (2 - ((tetrahidro-2H-piran-2-il) oxi) etoxi) piridin-2-il) carbamato (96G Intermediario , 545 mg, 1,42 mol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió DMAP (127 mg, 1,04 mol). El vial se selló y se colocó en una placa de precalentado a 90 ° C y se dejó agitar durante 1,5 hr. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en acuoso al 5% en peso. ácido cítrico. La fase acuosa se extrajo con DCM (x3) y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0 -100% de EtOAc en heptano luego con DCM a 20% MeOH en DCM que contiene 0,1% NH₃ a proporcionó el compuesto del título. (UPLC-MS 3): Rt = 0,94 min; MS m / z [M + H] + 624 ..

Intermediario 236: N- (5-cianopiridin-2-il) -2- (dimetoximetil) -7,8-dihidro-5H-pirido [2,3-b] azepina-9 (6H) carboxamida.

Una mezcla de 2- (dimetoximetil) 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido [2,3-b] azepina (Intermediario 237, 35 mg, 0,154 mmol), fenil (5-cianopiridin-2-il) carbamato (Intermediario 240, 122 mg, 0,509 mmol) y DMAP (28,3 mg, 0,231 mmol) en THF (1,7 ml) se calentó a reflujo durante 23 h. La mezcla de reacción se diluyó con sat. aq. NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material en bruto se aplicó a una columna de sílice RediSep® 40 g y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con 99: 1 de DCM / MeOH. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se trituró con Et₂O y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con MeOH para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 6) tR 1,06; ESI-MS 368.1 [M + H] +.

Intermediario 237: 2- (dimetoximetil) 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido [2,3-b] azepina.

Un vial de microondas se cargó con una mezcla de terc-butil-2-formil-7,8-dihidro-5H-pirido [2,3-b] azepina-9 (6H) -carboxilato (Intermediario 238, 415 mg, 1,277 mmol) y p-toluenosulfónico monohidrato de ácido (110 mg, 0,573 mmol) en MeOH (64 ml), se sellaron y después se calentó a 135 ° C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre sat. aq. NaHCO₃ y EtOAc. La ac. fase se extrajo con EtOAc (2x) - las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El material en bruto se aplicó a una columna de sílice RediSep® 120 g y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con EtOAc. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. (UPLC-MS 6) tR 0,60; ESI-MS 223.1 [M + H] +.

Intermediario 238: terc-butilo 2-formil-7,8-dihidro-5H-pirido [2,3-b] azepina-9 (6H) -carboxilato.

Se burbujeó ozono a través de una mezcla de terc-butil-2-vinil-7,8-dihidro-5H-pirido [2,3-b] azepina-9 (6H) -carboxilato (Intermediario 239, 470 mg, 1,66 mmol) en DCM (6,5 ml) a -78 ° C. Después de 15 minutos, el ozónido Intermediario se trató con sulfuro de dimetilo (0,86 ml, 11,62 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. aq. NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar el compuesto del título bruto como un sólido marrón claro. (UPLC-MS 6) tR 1,04; ESI-MS 277.1 [M + H] +.

Intermediario 239: terc-butilo 2-vinil-7,8-dihidro-5H-pirido [2,3-b] azepina-9 (6H) -carboxilato.

Una mezcla desgasificada de terc-butilo 2-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido [2,3-b] azepina-9 (6H) -carboxilato (690 mg, 2,44 mmol), trifluoro de potasio (vinilo) borato (344 mg, 2,44 mmol), PdCl₂ (dppf) .CH₂Cl₂ (199 mg, 0,244 mmol) y Cs₂CO₃ (2,00 g, 6,1 mmol) en THF (50 ml) y H₂O (10 ml) se calentó a 80 ° C durante 3,5 h . La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material en bruto se aplicó a una columna de sílice RediSep® 120 g y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con 1: 3 EtOAc / heptanos. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 6) tR 1,18; ESI-MS 275.2 [M + H] +.

Intermediario 240: fenilo (5-cianopiridin-2-il) carbamato.

A partir de 2-amino-5-cianopiridina, se hace reaccionar de manera análoga a la preparación del Intermediario 108. (UPLC-MS 6) tR 0,92; ESI-MS 240.1 [M + H] +.

Intermediario 253: fenilo 7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato.

A partir del Intermediario 81, sintetizado de manera análoga al Intermediario 38, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro. (UPLC-MS 6) tR 0,73; ESI-MS 455.3 [M + H] +.

5 Intermediario 254: 1-isopropil-1H-imidazo [4,5-c] piridin-6-amina.

10 Se añadió ácido trifluoroacético (2..42 ml, 31,4 mmol) a una solución de 1-isopropil-N- (4-metoxibencil) -1H-imidazo [4,5-c] piridin-6-amina (Intermediario 25, 596 mg, 2,01 mmol) en DCM (12 ml) y después la mezcla se agitó a 40 ° C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lava con sat. aq. NaHCO₃ (fuerte desprendimiento de gas) y H₂O. La fase acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material en bruto se aplicó a una columna de sílice RediSep® 24 g y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con 9: 1 de CH₂Cl₂ / MeOH. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido beige. (UPLC-MS 6) tR 0,33; ESI-MS 177.1 [M + H] +.

Intermediario 255: 1-isopropil-N- (4-metoxibencil) -1H-imidazo [4,5-c] piridin-6-amina.

15 Una mezcla de 6-bromo-1-isopropil-1H-imidazo [4,5-c] piridina (Intermediario 256, 2,134 g, 8,80 mmol), 4-metoxibencilamina (1,389 ml, 10,38 mmol), NaOt-Bu (1,308 g , 13,20 mmol), Pd(OAc)₂ (0,14 g, 0,616 mmol) y Xantfos (0,367 g, 0,616 mmol) en tolueno (90 ml) se evacuó y se purgó con argón (3x) y después se calentó a 100 ° C. Después de 17 h, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material en bruto se disolvió en DCM y después se trató con resina PL-BnSH (Agilent Technologies). La mezcla se filtró y se concentró. El material en bruto se aplicó a una columna de sílice RediSep® 120 g y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con 95: 5 de DCM / MeOH. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido beige. (UPLC-MS 6) tR 0,64; ESI-MS 297.1 [M + H] +.

20

Intermediario 256: 6-bromo-1-isopropil-1H-imidazo [4,5-c] piridina.

25 Una mezcla de 6-bromo-N4-isopropilpiridina-3,4-diamina (Intermediario 257, 1,2 g, 5,22 mmol), ortoformiato de trietilo (26,6 ml, 156 mmol) y TFA (0,24 ml, 3,12 mmol) se calentó a 125 ° C durante 3,5 h y después se concentró. El residuo se diluyó con NaHCO₃ sat. aq. y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material bruto se trituró con hexanos. La suspensión resultante se filtró para dar el compuesto del título como un sólido marrón. (UPLC-MS 6) tR 0,71; ESI-MS 240.0 / 242.0 [M + H] +.

Intermediario 257: 6-bromo-N4-isopropilpiridina-3,4-diamina.

30 Se añadió una solución de 2-bromo-N-isopropil-5-nitropiridin-4-amina (Intermediario 258, 4,5 g, 16,61 mmol) en HOAc (59 ml) gota a gota a una mezcla de polvo de hierro (3,75 g, 66,4 mmol) en HOAc (59 ml) a 70 ° C. Después de agitar vigorosamente durante 6 h, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material en bruto se aplicó a una columna de sílice RediSep® 80 g y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con un gradiente de 5% a EtOAc al 100% / heptanos. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido marrón. (UPLC-MS 6) tR 0,56; ESI-MS 230.0 / 232.0 [M + H] +.

35

Intermediario 258: 2-bromo-N-isopropil-5-nitropiridin-4-amina.

40 Se añadió una solución de isopropilamina (17 ml, 34,0 mmol) en THF (14 ml) gota a gota durante 1 h a una mezcla de 2,4-dibromo-5-nitropiridina (4,94 g, 17,0 mmol) en THF (85 ml) a temperatura ambiente. Después de 5,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar el compuesto del título bruto como un sólido amarillo. (UPLC-MS 6) tR 1,03; ESI-MS 260.0 / 262.0 [M + H] +.

Intermediario 260: (racémico) 7- (dimetoximetil) -2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

45 A partir del Intermediario 261, sintetizado de una manera análoga al Intermediario 4, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. (UPLC-MS 6) tR 0,52; ESI-MS 223.1 [M + H] +.

Intermediario 261: 2- (dimetoximetil) -7-metil-1,8-naftiridina.

A partir de 2-amino-6-metilnicotinaldehida, sintetizado de una manera análoga al Intermediario 5, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 6) tR 0,62; ESI-MS 219.2 [M + H] +.

Intermediario 262: fenilo 7-(dimetoximetil)-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato.

50 A partir del Intermediario 154, sintetizado de una manera análoga al Intermediario 38, se obtuvo el compuesto del título como una pasta amarilla. (UPLC-MS 6) tR 0,79; ESI-MS 508.3 [M + H] +.

Intermediario 264: (S) -6-bromo-7- (dimetoximetil) -2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (enantiómero 1) y (R) -6-bromo-7 - (dimetoximetil) -2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (enantiómero 2).

5 (Racémico) 6-bromo-7- (dimetoximetil) -2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 265) se purificó por cromatografía supercrítica de fluidos (30x250 mm columna Chiralcel OD-H , 60 ml / min, 100 bar, 38 ° C), eluyendo con un gradiente de 0% a alcohol isopropílico 25% (con 0,1% conc. NH₄OH) / CO₂, para dar los compuestos del título.

Faster isómero que eluye (enantiómero (S)): aceite incoloro, (UPLC-MS 6) tR 0,89; ESI-MS 301.1 / 303.1 [M + H] +.

Isómero de elución más lenta ((R)): sólido blanco, (UPLC-MS 6) tR 0,90; ESI-MS 301.1 / 303.0 [M + H] +.

Intermediario 265: (racémico) 6-bromo-7- (dimetoximetil) -2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

10 A partir de (racémico) 7- (dimetoximetil) -2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 260), sintetizado de una manera análoga al Intermediario 12, el compuesto del título se obtuvo como una aceite de color marrón claro. (UPLC-MS 6) tR 0,90; ESI-MS 301.1 / 303.1 [M + H] +.

Intermediario 266: (racémico) fenilo (5-ciano-4 - ((2-oxopiperidin-4-il) metoxi) piridin-2-il) carbamato.

15 A partir del Intermediario 267, sintetizado de una manera análoga al Intermediario 108, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 6) tR 0,80; ESI-MS 367.2 [M + H] +.

Intermediario 267: (racémico) 6-amino-4 - ((2-oxopiperidin-4-il) metoxi) nicotinonitrilo.

A partir de (racémico) 4-(hidroximetil) piperidin-2-ona, sintetizada de forma análoga a 20 Intermediario , se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige. (UPLC-MS 6) tR 0,42; ESI-MS 247.2 [M + H] +.

Intermediario 268: (S)-1-((2-(dimetoximetil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona.

20 A partir de (S) -6-bromo-7- (dimetoximetil) -2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 264 (enantiómero 1)), sintetizado de una manera análoga al Intermediario 81, se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón. (UPLC-MS 6) tR 0,39; ESI-MS 349.2 [M + H] +.

Intermediario 276: N-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

25 Se añadió una solución de 6-amino-4- (biciclo [1.1.1] pentan-1-ilamino) nicotinonitrilo (Intermediario 277, 61 mg, 0,305 mmol) en DMF anhidro (1,5 ml) a una solución de di (1H- 1,2,4-triazol-1-il) metanona (50 mg, 0,305 mmol) en DMF (1,5 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente una solución de 1 - ((2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) metil) -4-metil-piperazin-2- (, Intermediario 81 60 mg, 0,179 mmol) se añadió una en DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, luego se evaporó
30 directamente en Isolute y se purificó por cromatografía en fase normal: 12 g de columna de sílice RediSep®; eluyendo con EtOAc luego un gradiente de DCM a 10% MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. (UPLC-MS 6) tR 1,00; ESI-MS 561.3 [M + H] +.

Intermediario 277: 6-amino-4- (biciclo [1.1.1] pentan-1-ilamino) nicotinonitrilo.

35 Una mezcla de biciclo [1.1.1] pentan-1-ilamina (201 mg, 1,68 mmol), 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (Intermediario 21, 230 mg, 1,68 mmol) y diisopropilotilamina (1,47 ml, 8,39 mmol) en DMA (3 ml) se calentó a 80 °C en un recipiente de reacción tabique sellado durante 48 h. La mezcla de reacción se calentó durante 5 horas a 120 °C y 18 h a 80 °C, después se enfrió, se evaporó y se purificó dos veces por cromatografía en fase normal utilizando 24 g columnas RediSep®, eluyendo con gradientes de heptano a EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y
40 se evaporaron para dar el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (s, 1H), 6,88 (s, br, 2H), 6,42 (d, br, 1H), 5,99 (s, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,11 (s, 6H).

Intermediario 283: fenilo (5-ciano-4- (tiofen-2-ilmetoxi) piridin-2-il) carbamato.

45 cloroformiato de fenilo (3,46 ml, 27,6 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla de nicotinonitrilo 6-amino-4- (tiofen-2-ilmetoxi) (Intermediario 284, 2,90 g, 12,54 mmol) y piridina (4,46 ml, 55,2 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal: 80 g columna RediSep®, eluyendo con un gradiente de heptano a EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el
50 compuesto del título como un sólido beige. (UPLC-MS 3) tR 1,14; ESI-MS 352.0 [M + H] +.

Intermediario 284: 6-amino-4- (tiofen-2-ilmetoxi) nicotinonitrilo.

A partir del Intermediario 21 y tiofen-2-ilmetanol, sintetizado de una manera análoga al Intermediario 97, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. (UPLC-MS 3) tR 0,75; ESI-MS 232.1 [M + H] +.

Intermediario 285: fenilo (5-ciano-4- (isopropiltio) piridin-2-il) carbamato.

- 5 A partir del Intermediario 286, sintetizado de una manera análoga al Intermediario 96, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) tR 1,19; ESI-MS 314.1 [M + H] +.

Intermediario 286: 6-amino-4- (isopropiltio) nicotinonitrilo.

- 10 Se añadió propan-2-tiolato de sodio (1,59 g, 15,68 mmol) a 6-amino-4-fluornicotinonitrilo (Intermediario 21, 2,15 g, 15,68 mmol), en THF (75 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió propan-2-tiolato de sodio adicional (1,59 g, 15,68 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, después se repartió entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal: 80 g columna RediSep®, eluyendo con un gradiente de heptano a EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron y se recristalizó en EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido blanco.
- 15 (UPLC-MS 3) tR 0,78; ESI-MS 194.0 [M + H] +.

Intermediario 287: terc-butilo (5-ciano-4 - ((2-metoxietil) amino) piridin-2-il) carbamato.

- 20 Una mezcla de terc-butilo (4-cloro-5-cianopiridin-2-il) carbamato de metilo (Intermediario 288, 9,8 g, 38,6 mmol), 2-metoxietilamina (5,8 g, 77,3 mmol) y DIPEA (6 g, 46,4 mmol) en DMSO (80 ml) se calentó a 65-70 ° C durante 24 h y supervisados por cromatografía hasta la conversión completa. La solución se enfrió entonces a temperatura ambiente y un sólido blanco precipitó gradualmente. Después se añadió agua (20 ml) lentamente a 1 h. La suspensión se agitó durante 1 h, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,87 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,86 (s, 9H), 3,51 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Intermediario 288: terc-butilo (4-cloro-5-cianopiridin-2-il) carbamato.

- 25 Una mezcla de 2,4-dicloro-5-cianopiridina (10 g, 57,8 mmol), carbamato de terc-butilo (8,2 g, 70,5 mmol), Pd (OAc)₂ (0,26 g, 1,1 mmol), Xantfos (1,34 g, 2,3 mmol) y K₂CO₃ (12 g, 87 mmol) en THF (150 ml) se desgaseó 3 veces con nitrógeno. Se calentó entonces la mezcla a 70 ° C durante 4-5 h y se controló por cromatografía hasta la conversión completa. Tras la finalización de la reacción, se añadió THF adicional (100 ml) y se calentó la mezcla a 70 ° C durante 1 h adicional y después se enfrió a temperatura ambiente. Después, la suspensión se filtró a través de una almohadilla de celite para eliminar el sólido. El filtrado se concentró y se destila de manera azeotrópica con acetato de etilo antes de filtrar para dar el compuesto del título. 1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,82 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 1,49 (s, 9H).
- 30

Intermediario 289: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

- 35 *cis*Se añadió 2,6-dimetilpiperazina (19 mg, 0,163 mmol) a 6-(clorometil)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (65 mg, 0,137 mmol), aislado como un biproducto en la preparación del Intermediario 169, y Et₃N (47 l, 0,339 mmol) en DCM (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM, se extrajo 2 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el compuesto del
- 40 título como un cristal amarillo pálido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,42 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,76 (t, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,46-3,26 (m, 5H), 3,26 a 3,17 (m, 16H), 2,74 (t, 2H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,55-2,46 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,46 (t, 2H), 0,81 (d, 6H).

Intermediario 290: N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-6-(1,3-dioxolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxamida.

- 45 A partir de Intermediarios 96 y 291, pero usando DMF en lugar de THF a 90 °C, de una manera análoga a Intermediario 236. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. (UPLC-MS 6) tR 1,13; ESI-MS 396.2 [M + H] +.

Intermediario 291: 6- (1,3-dioxolan-2-il) -2,3-dihidro-1H-pirrolo [2,3-b] piridina.

- 50 Una mezcla de 6- (1,3-dioxolan-2-il) -1H-pirrolo [2,3-b] piridina (Intermediario 292, 0,283 g, 1,443 mmol) y níquel Raney (0,140 g) en EtOH (30 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (5 bar) a 95 ° C en un reactor autoclave. Se añadió más níquel Raney (0,140 g) después de 22 h. Después de 27 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre un filtro de fibra de vidrio, se lavó a través de con EtOH adicional y se concentró para dar el compuesto del título bruto como un aceite marrón. Esto se utilizó la purificación wittoug en la siguiente etapa. (UPLC-MS 6) tR 0,38; ESI-MS 193.1 [M + H] +.

Intermediario 292: 6- (1,3-dioxolan-2-il) -1H-pirrolo [2,3-b] piridina.

Una mezcla de 1H-pirrolo [2,3-b] piridina-6-carbaldehído (840 mg, 5,60 mmol), etilonglicol (3,13 ml, 56,0 mmol) y anhídrido propilfosfónico (50% en EtOAc, 3,34 ml, 5,60 mmol) en EtOAc (15 ml) se agitó a 80 ° C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con sat. aq. NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3x).

- 5 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material en bruto se aplicó a una columna de sílice RediSep® 120 g y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con EtOAc. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se trituró con Et₂O para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 6) tR 0,66; ESI-MS 191.1 [M + H] +.

Intermediario 298: acetato de 2 - ((2 - ((tert-butoxicarbonil) amino) etil) amino) -2-metilpropanoato.

- 10 Se añadió acetato de 2-bromo-2-metilpropanoato (2,0 g, 13,47 mmol) a terc-butilo (2-aminoetil) carbamato de metilo (2,0 g, 12,48 mmol) y K₂CO₃ (4,31 g, 31,2 mmol) en DMF (35 ml) a temperatura ambiente. Después de 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc, se extrajo 2 veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se preabsorbió sobre Isolute y se purificó por cromatografía en fase normal: 120 g columna RediSep®, eluyendo con un gradiente de DCM a 9: 1 DCM que contiene 0,3% NH₃. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,74 (t, 1H), 4,07 (q, 2H), 2,95 (q, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,17 a 2,2 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,19 (d, 9H).
- 15

Intermediario 302: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((3,3,4-trimetil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

- 20 A partir de los Intermediarios 75 y 303, junto de una manera análoga al Intermediario 80. El producto en bruto se preadsorbió en Isolute y se purificó por cromatografía de lo normal, utilizando una columna RediSep® 12 g, eluyendo con un gradiente de DCM a DCM 95: 5 MeOH con 1 % NH₃. Las fracciones que contienen producto se combinaron, se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 13,72 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,23 (t, 1H) , 4,80 (s, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,67-3,60 (m, 3H), 3,48 (s, 8H), 3,40 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,91-2,71 (m , 4H), 2,38 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,61 (s, 6H).
- 25

Intermediario 303: 1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3,3,4-trimetilpiperazin-2-ona.

- Una mezcla de 1-((2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) metil) -3,3-dimetilpiperazin-2-ona (Intermediario 304, 100 mg, 0,287 mmol), formaldehído (36,5% en agua, 22 l, 0,290 mmol) y trietilamina (100 µl, 0,721 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 22 días antes de repartirse entre NaHCO₃ acuoso saturado y se DCM, 2x extracti con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El material bruto se preabsorbió sobre Isolute y se purificó por cromatografía en fase normal: columna RediSep 4 g, eluyendo con un gradiente de DCM a 95: 5 DCM: MeOH que contiene 1% NH₃. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un vidrio incoloro. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,03 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,42-3,35 (m, 8H), 3,20 a 3.13 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,36 (s, 6H).
- 30
- 35

Intermediario 304: 1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona.

A partir de los Intermediarios 41 y 305, sintetizados de una manera análoga al Intermediario 123. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)? 1,22 (s, 6H), 1,68-1,79 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 3.17 a 3.28 (m, 9H), 4,47 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,86 (s, 1H).

- 40 Intermediario 305: acetato de 2-((2-aminoetil) amino) -2-metilpropanoato.

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,6 ml, 52,7 mmol) a una solución de acetato de 2 - ((2 - ((tert-butoxicarbonil) amino) etil) amino) -2-metilpropanoato (Intermediario 298 , 1,45 g, 5,29 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar 1 día el cloruro de hidrógeno adicional se añadió en 1,4-dioxano (5 ml). Después de otro día se evaporó la mezcla de reacción para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

45

Intermediario 307: 6-bromo-N- (5-cianopiridin-2-il) -7- (dimetoximetil) -3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) carboxamida.

- Una solución de fenil 6-bromo-7- (dimetoximetil) -3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) -carboxilato (Intermediario 11, 640 mg, 1,57 mmol) y 6-aminonicotinonitrilo (206 mg, 1,73 mmol) en THF (10 ml) a -10 ° C se trató con LHMDs (1 M en THF, 1,89 ml, 1,89 mmol) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La org. capa se lavó con agua (2x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El material en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y, a continuación, se añadió MeOH para precipitar el producto. El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con MeOH para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 1) tR 1,18 min; ESI-MS 432,0, 434,0 [M + H] +.
- 50

Intermediario 308: fenilo 7- (dimetoximetil) -6-metoxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) -carboxilato.

Una solución de 7- (dimetoximetil) -6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 309, 76 mg, 0,319 mmol) y carbonato de difenilo (137 mg, 0,638 mmol) en THF (2 ml) a -15 ° C se trató gota a gota con LHMDS (1 M en THF, 0,35 ml, 0,35 mmol) y se agitó durante 25 min. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. aq. NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de 12 g de gel de sílice, heptano / EtOAc 100: 0 a 0: 100) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. (UPLC-MS 1) tR 0,93 min; ESI-MS 360.1 [M + H] +.

Intermediario 309: 7- (dimetoximetil) -6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

Una solución de 6-bromo-7- (dimetoximetil) -1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 2, 253 mg, 0,881 mmol) en MeOH (0,85 ml) en atmósfera de argón se trató con NaOMe (5,4 M en MeOH, 0,816 ml, 4,41 mmol), se lavó con argón, se trató con CuBr (253 mg, 1,76 mmol). El vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a 120 ° C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con una solución sat. aq. NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2x). El orgánicos combinados. capas se lavaron de nuevo con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de 12 g de gel de sílice, heptano / EtOAc 100: 0 a 0: 100) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. (UPLC-MS 1) tR 0,73 min; ESI-MS 239.1 [M + H] +.

Intermediario 310: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Se añadió una solución de LHMDS en THF (0,9 M, 2,32 ml, 2,09 mmol) a fenilo 7- (dimetoximetil) -6- (tetrahidro-2H-piran-4-il) -3,4-dihidro-1,8- naftiridina-1 (2H) -carboxilato (Intermediario 311, 700 mg, 0,95 mmol) y 6-amino-4 - ((2-metoxietil) amino) nicotinonitrilo (Intermediario 75, 183 mg, 0,95 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a -78 °C con un baño de hielo seco / acetona. Después de agitar durante 2 h a - 78 °C acuoso de NH₄Cl se añadió, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal utilizando una columna RediSep® 24 g, eluyendo con un gradiente de hexano a 50% EtOAc en hexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) tR 1,07 min; ESI-MS 511.4 [M + H] +.

Intermediario 311: 7- (dimetoximetil) -6- (tetrahidro-2H-piran-4-il) -1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

Una solución de LHMDS en THF (0,9 M, 4,82 ml, 4,33 mmol) se añadió a 7- (dimetoximetil) -6- (tetrahidro-2H-piran-4-il) -1,2,3,4-tetrahidro-1, 8-naftiridina (Intermediario 312, 871 mg, 2,89 mmol) y carbonato de difenilo (750 mg, 3,47 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a -78 °C con un baño de hielo seco / acetona. Después de agitar durante 30 minutos a - 78 °C acuoso de NH₄Cl se añadió, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal utilizando una columna RediSep® 40 g, eluyendo con un gradiente de hexano a 50% EtOAc en hexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) tR 0,98 min; ESI-MS 413.3 [M + H] +.

Intermediario 312: 7- (dimetoximetil) -6- (tetrahidro-2H-piran-4-il) -1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

Una suspensión de 10% de Pd sobre carbono (0,34 g) en una solución de 6- (3,6-dihidro-2H-piran-4-il) -7- (dimetoximetil) -1,2,3,4-tetrahidro- 1,8-naftiridina (Intermediario 313, 0,94 g, 3,24 mmol) en THF (60 ml) y MeOH (20 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 56 h, momento en el que había sido 1 equivalente de hidrógeno consumado. La mezcla de reacción se lavó abundantemente con argón, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido beige. (UPLC-MS 3) tR 0,54 min; ESI-MS 293.3 [M + H] +.

Intermediario 313: 6- (3,6-dihidro-2H-piran-4-il) -7- (dimetoximetil) -1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

Una mezcla de 6-bromo-7- (dimetoximetil) -1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 12, 1,0 g, 3,48 mmol), 2- (3,6-dihidro-2H- piran-4-il) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,49 g, 6,96 mmol) y Pd (PPh₃) 2Cl₂ (0,24 g, 0,35 mmol) en solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, se calentó 5,2 ml) y 1,2-dimetoxietano (40 ml) durante 1,5 h a 100 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre solución acuosa de NaHCO₃ y EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal utilizando una columna RediSep® 40 g, eluyendo con un gradiente de DCM a 10% MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido marrón. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)? 6,96 (s, 1H), 6,52 (s, br, 1H), 5,54 (s, br, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,17 a 4,14 (m, 2H), 3,77 (t, 2H), 03/28 a 03/21 (m, 2H), 3,25 (s, 6H), 2,65 (t, 2H), 2,26 a 2.20 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H). (UPLC-MS 3) tR 0,55 min; ESI-MS 291.2 [M + H] +.

Intermediario 314: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una suspensión de 6-bromo-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 315, 41 mg, 0,081 mmol), ácido pinacolester 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-borónico (19 mg, 0,083 mmol), PdCl₂ (dppf) (6 mg, 8,20 mmol) y Na₂CO₃ acuoso saturado (100 l) en DME (300 l) se selló en un vial y se purgó con argón. Luego mezcla de reacción se agitó a 120 ° C durante 15 min en un horno de microondas. Se añadió pinacolester ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-borónico adicional (5 mg, 0,022 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 ° C durante 5 min en un microondas. La suspensión se diluyó con DCM y agua, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se seca con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (1-5%) en DCM. Las fracciones del producto se combinaron, se evaporaron y se secaron para dar el compuesto del título en forma de una película naranja. (UPLC-MS 3) tR 0,94 min; ESI-MS 521.3 [M + H]⁺. 1H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,9 a 4,4 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,41 (s, 9H), 2,85 (t, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,06-1,99 (m, 2H).

Intermediario 315: 6-bromo-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

LHMDS (1 M en THF, 0,36 ml, 0,360 mmol) se añadió a una solución de fenil 6-bromo-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato (Intermediario 11, 148 mg, 0,345 mmol) y 6-amino-4-((2-metoxietil)amino)nicotinonitrilo (Intermediario 75, 70 mg, 0,346 mmol) en THF (3 ml) a -70 ° C y se agitó durante 35 min. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a -25 ° C, se agitó durante 5 min y se enfrió a -70 ° C mientras se agita durante 30 min. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a -15 ° C, se agitó durante 10 min, se enfrió a -70 ° C y se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se seca con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (90 a 100%) en heptano. Las fracciones del producto se combinaron, se evaporaron y se secaron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. (UPLC-MS 3) tR 1,16 min, ESI-MS 505.1 [M + H]⁺. 1H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,26 a 5,21 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,51-3,44 (m, 8H), 3,40 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H).

Intermediario 316: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una suspensión de 6-bromo-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 315, 290 mg, 0,574 mmol), éster 1-metilpirazolboronicacid pinacol (190 mg, 0,886 mmol), PdCl₂ (dppf) (43 mg, 59 mmol) y Na₂CO₃ acuoso saturado (0,7 ml) en DME (2,1 ml) se sellado en un vial y se purgó con argón. La mezcla de reacción se agitó a 120 ° C durante 20 min en un horno de microondas. La suspensión se diluyó con DCM y agua, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por gel de sílice eluyendo cromatografía en columna con un gradiente de MeOH (1 a 10%) en DCM, seguido de otra purificación, eluyendo con un gradiente de MeOH (1-5%) en DCM. Las fracciones que contienen producto se combinaron, se evaporó y se secó para producir el compuesto del título como una resina de color naranja (UPLC-MS 3) tR 0,95 min.; ESI-MS 507.2 [M + H]⁺.

Intermediario 317: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(2-metiltiazol-5-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una suspensión de 6-bromo-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 315, 300 mg, 0,594 mmol), 2-metiltiazol-5-borónico de éster de pinacol de ácido (250 mg, 1,066 mmol), PdCl₂ (dppf) (43,4 mg, 59 mmol) y Na₂CO₃ acuoso saturado (0,7 ml) en DME (2,5 ml) se selló en un vial y se purgó con argón. La mezcla de reacción se agitó a 120 ° C durante 20 min en un horno de microondas. Adicional metiltiazol-5-borónico de éster de pinacol de ácido (20 mg, x mmol), la mezcla de reacción se purgó con argón y se agitó a 120 ° C durante 10 min en un microondas. La suspensión se diluyó con DCM y Na₂CO₃ acuoso saturado, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por gel de sílice eluyendo cromatografía en columna con un gradiente de MeOH (1 a 10%) en DCM, seguido de otra purificación, eluyendo con un gradiente de EtOAc (70 a 100%) en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. (UPLC-MS 3) tR 1,09 min; ESI-MS 524.1 [M + H]⁺.

Intermediario 318: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(tiofen-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una suspensión de 6-bromo-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 315, 50 mg, 0,099 mmol), éster de pinacol de ácido tiofeno-2-borónico (25 mg, 0,119 mmol), PdCl₂ (dppf) (8 mg, 10,9 mmol) y Na₂CO₃ acuoso saturado (140 µl) en DME (420 µl) se selló en un vial y se purgó con argón. La mezcla de reacción se agitó a 120 ° C durante 15 min en un horno de

microondas. La suspensión se diluyó con DCM y agua, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron usando Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por gel de sílice eluyendo cromatografía en columna con un gradiente de MeOH (2-4%) en DCM, seguido de otra purificación, eluyendo con un gradiente de EtOAc (70 a 100%) en hexanos. Las fracciones del producto se combinaron, se evaporaron y se secaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) tR 1,23 min; ESI-MS 509.2 [M + H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7.18 a 7.13 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,48 (s, 11H), 2,91 (t, 2H), 2,09-2,00 (m, 2H).

Intermediario 319: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Se añadió una solución de LHMDS (1 M en THF, 260 l, 0,260 mmol) a la suspensión de fenilo 7- (dimetoximetil) -6- (1H-imidazol-1-il) -3,4-dihidro-1,8-naftiridina -1 (2H) -carboxilato (Intermediario 320, 49,7 mg, 0,126 mmol) y 6-amino-4 - ((2-metoxietil) amino) nicotinonitrilo (Intermediario 75, 25 mg, 0,130 mmol) en THF (1 ml) a -70 ° C y la mezcla de reacción se agitó a -65 ° C durante 90 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se seca con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (2-3%) en DCM. Las fracciones que contienen producto se combinaron, se evaporó y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (UPLC-MS 3) tR 0,79 min.; ESI-MS 493.1 [M + H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 13,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,29 a 5,21 (m, 2H), 4,13 a 4,5 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,43 (s, 6H), 3,41 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H).

Intermediario 320: Fenil 7- (dimetoximetil) -6- (1H-imidazol-1-il) -3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) -carboxilato.

Una solución de LHMDS en THF (1 M, 500 l, 0,500 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 7- (dimetoximetil) -6- (1H-imidazol-1-il) -1,2,3,4-tetrahidro -1,8-naftiridina (Intermediario 321, 130 mg, 0,474 mmol) y carbonato de difenilo (105 mg, 0,490 mmol) en THF (2,2 ml) a -25 ° C. La mezcla de reacción se agitó durante 85 minutos a -25 ° C, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 45 min, se colocó en una nevera y se almacena el fin de semana a 4 ° C. La mezcla de reacción se enfrió a - se añadieron 65 ° C y más LHMDS (500 l, 0,500 mmol) y se dejó calentar a -45 ° C a -35 ° C y se agitó durante 80 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado, se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se seca con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (1-5%) en DCM. Las fracciones del producto se combinaron, se evaporaron y se secaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) tR 0,78 min; ESI-MS 395.1 [M + H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,25 a 7,15 (m, 5H), 5,11 (s, 1H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,34 (s, 6H), 2,90 (t, 2H), 2,15 a 2,4 (m, 2H).

Intermediario 321: 7- (dimetoximetil) -6- (1H-imidazol-1-il) -1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

Una suspensión de 6-bromo-7- (dimetoximetil) -1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 12, 200 mg, 0,696 mmol), imidazol (66 mg, 0,969 mmol), Cs_2CO_3 (454 mg, 1,393 mmol) y CuI (27 mg, 0,142 mmol) en DMF (1,4 ml) se calentó a 120 ° C durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (7x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se seca con Na_2SO_4 , se filtró, se evaporó y se secó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. (UPLC-MS 3) tR 0,45 min, ESI-MS 275.1 [M + H]⁺.

Intermediario 323: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una suspensión de 6-bromo-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida fue sellado (Intermediario 315, 49,9 mg, 0,099 mmol), 3-piridinborónico ácido (14 mg, 0,108 mmol), PdCl_2 (dppf) (7 mg, 9,57 mmol) y Na_2CO_3 acuoso saturado (160 μl) en DME (480 μl) en un vial y se purgó con argón. Luego mezcla de reacción se agitó a 120 ° C durante 15 min en un horno de microondas. La suspensión se diluyó con DCM y agua, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron usando Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (1-5%) en DCM. Las fracciones del producto se combinaron, se evaporaron y se secaron para dar el compuesto del título en forma de una película incolora (UPLC-MS 3) tR 0,97 min.; ESI-MS 504.2 [M + H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8,66-8,62 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,83 (dt, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,24 (t, 1H), 4,11 a 4,6 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,48 (q, 2H), 3,42-3,36 (m, 9H), 2,90 (t, 2H), 2,04 (q, 2H).

Intermediario 324: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una suspensión de 6-bromo-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 315, 50,9 mg, 0,101 mmol), 1-metilpirazol-5-borónico pinacolester ácido (23,9 mg, 0,111 mmol), PdCl₂ (dppf) (8 mg, 10,93 mmol) y Na₂CO₃ acuoso saturado (160 l) en DME (480 l) se selló en un vial y se purgó con argón. Luego mezcla de reacción se agitó a 120 ° C durante 15 min en un horno de microondas. se añadieron pinacolester adicional 1-metilpirazol-5-borónico (10 mg, 0,047 mmol) y PdCl₂ (dppf) (8 mg, 10,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en el microondas durante 15 min a 120 ° C. La suspensión se diluyó con DCM y agua, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (1-5%) en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron para dar el compuesto del título como una película amarilla. (UPLC-MS 3) tR 0,98 min; ESI-MS 507.2 [M + H] +.

Intermediario 328: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 75 y 329, acoplado de una manera análoga a Intermediarios 319 y 320. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (1-5%) en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) tR 0,92 min; ESI-MS 508.1 [M + H] +. 1H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 13,40 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,20 (t, 1H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,44-3,28 (m, 11H), 2,84 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,01 - 1,92 (m, 2H).

Intermediario 329: 7-(dimetoximetil)-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

Una suspensión de 6-bromo-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 12) (300 mg, 1,045 mmol), 3-metil-1H-1,2,4-triazol (104 mg, 1,254 mmol), Cs₂CO₃ (720 mg, 2,210 mmol) y CuI (40 mg, 0,210 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 120 ° C durante aproximadamente 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtraron, se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (1 a 10%) en DCM. Las fracciones del producto se combinaron, se evaporaron y se secaron para dar el compuesto del título en forma de una resina naranja. (UPLC-MS 3) tR 0,57 min; ESI-MS 290.1 [M + H] +. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,51-3,41 (m, 2H), 3,36 (s, 6H), 2,75 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 2H).

Intermediario 330: (racémico) N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una solución de 6-amino-4-nicotinonitrilo (amino (2-metoxietil)) (Intermediario 75, 81 mg, 0,422 mmol) en DMF anhidro (0,5 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de di-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metanona (77 mg, 0,422 mmol) y DMF (0,5 ml) enfriado a 0 °C. Después de agitar durante 2 h a 0 °C una solución de (racémico) 1-(2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona (Intermediario 331 68 mg, 0,212 mmol) se añadió una en DMF (0,5 ml). La suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente, se continuó agitando durante 21 h y se inactivó por la adición de MeOH. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (0-5%) en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron para dar el compuesto del título como un residuo incoloro. (UPLC-MS 3) tR 0,96 min, ESI-MS 524.4 [M + H] +.

Intermediario 331: (racémico) 1-(2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona.

Una suspensión de 6-bromo-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 12, 150 mg, 0,522 mmol), (racémico) 3-metilpirrolidin-2-ona (75 mg, 0,719 mmol), K₃PO₄ (235 mg, 1,107 mmol) y CuI (10 mg, 0,053 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó a 120 ° C durante 135 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, (1R, 2R)-(-)-1,2-diaminociclohexano (7 l, 0,058 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 120 ° C y se agitó durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtraron, se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (1 a 10%) en DCM. Las fracciones del producto se combinaron, se evaporaron y se secaron para dar el compuesto del título como un sólido marrón. (UPLC-MS 3) tR 0,55 min; ESI-MS 306.1 [M + H] +.

Intermediario 332: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(3-oxomorfolino)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una solución de 6-amino-4-nicotinonitrilo (amino (2-metoxietil)) (Intermediario 75, 683 mg, 3,56 mmol) en DMF anhidro (6 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de di-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metanona (648 mg, 3,56 mmol) y

DMF (6 ml) enfriada a 0 °C. Después de agitar durante 1 h a 0 °C se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y una solución de 4- (2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) se añadió morfolin-3-ona (Intermediario 333, 683 mg, 1,78 mmol) en DMF (6 ml). La suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente, se continuó agitando durante 17 h y se inactivó por la adición de MeOH. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se filtró para eliminar las impurezas sólidas y la torta del filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se diluyó con salmuera y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por gel de sílice eluyendo cromatografía en columna con un gradiente de MeOH (que contiene 0,3% de NH₃ acuoso, 1-6%) en DCM. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron. El sólido se precipitó a partir de DCM y n-hexano, se sometió a sonicación, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) tR 0,83 min, ESI-MS 526.2 [M + H]⁺. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,31 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,88 (t, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,23 (d, 2H), 4,10-3,84 (m, 4H), 3,71-3,24 (m, 15H), 2,92-2,82 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 2H).

Intermediario 333: 4- (2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) morfolin-3-ona.

Una suspensión de 6-bromo-7- (dimetoximetil) -1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 12, 1 g, 3,48 mmol), morfolin-3-ona (0,423 g, 4,18 mmol), K₃PO₄ (1,552 g, 7,31 mmol), CuI (0,066 g, 0,348 mmol) y (1S, 2S) ciclohexano-1,2-diamin (0,063 ml, 0,522 mmol) en dioxano (7 ml) se calentó a 120 °C durante 4 días. Los disolventes se concentraron y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (1-3%) en DCM. Las Las fracciones del producto se combinaron, se evaporaron y se secaron para dar el compuesto del título en forma de una resina naranja. (UPLC-MS 3) tR 0,43 min; ESI-MS 308.2 [M + H]⁺.

Intermediario 334: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(2-oxooxazolidin-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una solución de 6-amino-4 - nicotinonitrilo (amino (2-metoxietil)) (Intermediario 75, 629 mg, 3,271 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de di (1H-1,2 , 4-triazol-1-il) metanona (596 mg, 2,86 mmol) y DMF (5 ml) enfriada a 0 °C. Después de agitar durante 1 h a 0 °C se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y una solución de 3- (2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) se añadió oxazolidin-2-ona (Intermediario 335, 685 mg, 1,635 mmol) en DMF (5 ml). La suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente, se continuó agitando durante 18 h y se inactivó por la adición de MeOH. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se filtró para eliminar las impurezas sólidas y la torta del filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se diluyó con salmuera y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (que contiene 0,3% de NH₃ acuoso, 0-4%) en DCM, seguido por otro de purificación sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de MeOH (que contiene 0,3% de acuoso NH₃) / DCM (98/2). Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron. El sólido se suspendió en EtOAc, se sometió a sonicación, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) tR 0,86 min, ESI-MS 512.2 [M + H]⁺. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,30 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,88 (t, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,47 (t, 2H), 3,98-3,87 (m, 4H), 3,53 (t, 2H), 3,43-3,28 (m, 11H), 2,85 (t, 2H), 1,96-1,86 (m, 2H) .

Intermediario 335: 3- (2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il) oxazolidin-2-ona.

Una suspensión de 6-bromo-7- (dimetoximetil) -1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 2) (1 g, 3,48 mmol), oxazolidin-2-ona (0,364 g, 4,18 mmol), K₃PO₄ (1,552 g, 7,31 mmol), CuI (0,066 g, 0,348 mmol) y (1S, 2S) ciclohexano-1,2-diamin (0,063 ml, 0,522 mmol) en dioxano (7 ml) se calentó a 120 ° C durante 4 días. Los disolventes se concentraron y el producto en bruto se purificó por gel de sílice eluyendo cromatografía en columna con un gradiente de MeOH (que contiene 0,3% de NH₃ acuoso, 0-10%) en DCM. Las Las fracciones del producto se combinaron, se evaporaron y se secaron para dar el compuesto del título como una resina de color naranja (UPLC-MS 3) tR 0,44 min.; ESI-MS 294.3 [M + H]⁺. 1H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,14 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,39 (dd, 2H), 3,79 (dd, 2H), 3,31 a 3,19 (m, 8H), 2,69-2,61 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H).

Intermediario 336: (racémico) N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(tetrahydrofuran-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una mezcla de (racémico) 7- (dimetoximetil) 6- (tetrahydrofuran-3-il) -1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 337, 230 mg, 0,45 mmol), fenilo (5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il) carbamato de metilo (Intermediario 96, 405 mg, 1,36 mmol) y DMAP (170 mg, 1,36 mmol) en DMF (2,7 ml) se agitó a 90 ° C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material en bruto se aplicó a una columna de sílice RediSep 12 g y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con eluyendo con un gradiente de 1% a EtOAc al 100% / heptanos. Las Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El material resultante se aplicó a una columna de sílice RediSep 12 g y se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con eluyendo con un gradiente de 1% a 50% de MeOH / DCM. Las fracciones que contienen

producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 6) tR 1,28; ESI-MS 482.3 [M + H] +.

Intermediario 337: (racémico) 7- (dimetoximetil) 6- (tetrahydrofuran-3-il) -1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina.

- 5 El compuesto del título se sintetizó de una forma análoga al Intermediario 312, mediante la sustitución de 2- (3,6-dihidro-2H-piran-4-il) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano con 2- (2,5-dihydrofurano-3-il) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro turbia viscosa. (UPLC-MS 3) tR 0,50 min; ESI-MS 279.2 [M + H] +.

Intermediario 338: terc-butil 4-(8-((5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)carbamoil)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato.

- 10 El compuesto del título se sintetizó de una forma análoga al Intermediario 336 mediante la sustitución de (racémico) 7- (dimetoximetil) 6- (tetrahydrofuran-3-il) -1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina con terc butil 4-(2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il) piperidina-1-carboxilato de metilo (Intermediario 339). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) tR 1,51 min, ESI-MS 595.3 [M + H] +.

Intermediario 339: 4- (2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il) piperidina-1-carboxilato de metilo.

- 15 El compuesto del título se sintetizó de una forma análoga al Intermediario 312 mediante la sustitución de 2- (3,6-dihidro-2H-piran-4-il) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano con terc-butílico del ácido 4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -5,6-dihidropiridina-1 (2H) -carboxilato. El compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca. (UPLC-MS 3) tR 0,80 min; ESI-MS 392.3 [M + H] +.

- 20 Intermediario 340: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A partir de los Intermediarios 75 y 341, unidos en una forma análoga a la preparación del Intermediario 332. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo. (UPLC-MS 3) tR 0,71; ESI-MS 566.6 [M + H] +.

Intermediario 341: 7- (dimetoximetil) 6- (1- (oxetan-3-il) piperidin-4-il) -1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina.

- 25 Una mezcla de 7- (dimetoximetil) -6- (piperidin-4-il) clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (Intermediario 342, 0,94 g, 2,294 mmol), 3-oxetanona (0,777 g, 10,78 mmol) y Et₃N (0,96 ml, 6,88 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se enfrió a 0 ° C, se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1,54 g, 6,88 mmol) y después se calentó lentamente a temperatura ambiente . Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se vertió en H₂O y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (Reprosil C18 / 250x30 mm / 5 um, 0,1% de TFA en H₂O / acetonitrilo 70:30 a 5:95). Las Las fracciones que contienen el producto se trataron con NaHCO₃ y después se concentraron a sequedad. El residuo se suspendió en MeOH, se agitó durante 1 h y se filtró, lavando con MeOH adicional. El filtrado se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. (UPLC-MS 3) tR 0,34 min; ESI-MS 348.2 [M + H] +.
- 30

Intermediario 342: 7- (dimetoximetil) -6- (piperidin-4-il) clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina.

- 35 Una mezcla de terc-butil 4- (2- (dimetoximetil) -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il) piperidina-1-carboxilato de metilo (Intermediario 339, 1,0 g, 2,20 mmol) y 3M HCl en MeOH (7 ml) se agitó a 60 ° C. Después de agitar durante 13 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se diluyó con MeOH y se evaporó de nuevo (4x). El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color marrón. (UPLC-MS 3) tR 0,31 min; ESI-MS 292.2 [M + H] +.

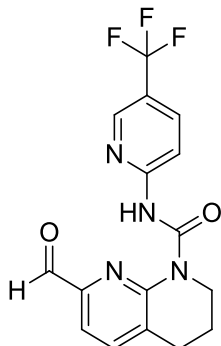
- 40 Intermediario 343: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida

A partir de los Intermediarios 75 y 344, unidos en una forma análoga a la preparación del Intermediario 332. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido pálido-beige. (UPLC-MS 3) tR 0,95; ESI-MS 574.4 [M + H] +.

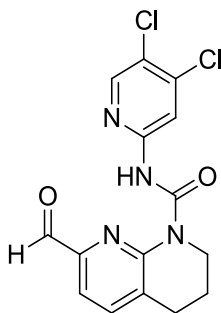
Intermediario 344: 6- (1- (2,2-difluoroetil) piperidin-4-il) -7- (dimetoximetil) -1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina.

- 45 Una mezcla de 7- (dimetoximetil) -6- (piperidin-4-il) clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (Intermediario 342, 0,78 g, 2,14 mmol), 1,1- difluoro-2-yodoetano (0,63 g, 3,22 mmol) y K₂CO₃ (0,89 g, 6,43 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 70 ° C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (Reprosil C18 / 250x30 mm / 5 um, 35 ml / min, 0,1% de TFA en H₂O / acetonitrilo 95: 5 a 40:60 en 25 min, a continuación a 5:95 en 1 min). Las Las fracciones que contienen el producto se trataron con NaHCO₃ y después se concentró para eliminar el acetonitrilo. El residuo acuoso se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. (UPLC-MS 3) tR 0,41; ESI-MS 356.2 [M + H] +.
- 50

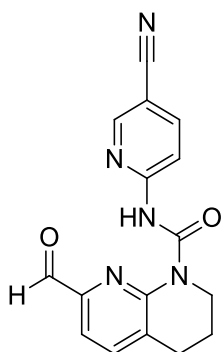
Ejemplos

Ejemplo 1: 7-formil-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

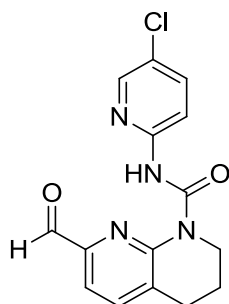
5 Una solución de 7-(dimetoximetil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 1, 64.5 mg, 0.163 mmol) en THF (0.4 ml) a temperatura ambiente se trató con agua (0.6 ml) y HCl concentrado (0.20 ml). Después de la adición, se añadió THF adicional (0.2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. Posteriormente, se añadió NMP (0,1 ml) seguido por TFA (0.10 ml, 1.3 mmol) y la solución resultante se agitó durante 2 h. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (evolución de gas) y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.78 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.76 – 8.70 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 1.19 min; ESI-MS 351.0 [M+H]⁺

15 Ejemplo 2: N-(4,5-dicloropiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

A una solución de fosgeno (solución al 20% en tolueno, 0.186 ml, 0.353 mmol) en THF (2 ml) se añadió trietilamina (0.141 ml, 1.01 mmol). A la suspensión blanca resultante se añadió una solución de 7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermediario 4, 70 mg, 0.336 mmol) en THF (2 ml) por goteo. La suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 4,5-dicloropiridin-2-amina (65.7 mg, 0.403 mmol) en THF (1 ml) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se lavó con heptanos / EtOAc 1: 1 (35 ml), el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en dioxano (1 ml) y se trató con HCl (4 M en dioxano, 1 ml, 4.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con DCM y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en acetonitrilo / NMP / TFA, se filtró a través de un filtro de jeringa (0.2 μm) y se purificó mediante LC-MS preparativa de fase inversa (RP 1). Las fracciones limpias se combinaron y se liofilizaron para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.73 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.01-1.90 (m, 2H). (UPLC-MS 1) La muestra se preparó en MeOH; t_R 1.15, 1.28 min; ESI-MS 383.1 [M+MeOH+H]⁺, 351.0 [M+H]⁺.

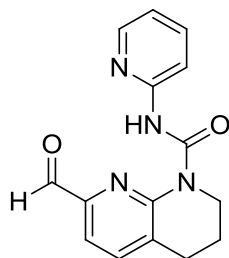
Ejemplo 3: N-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

Una solución de N-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 2, 150 mg, 0.424 mmol) en THF (3 ml) se trató con agua (2.25 ml) y HCl concentrado (0.75 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (evolución de gas) y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, heptanos/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.86 (s, 1H), 9.96 (d, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 4.30 - 3.96 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 0.98 min; ESI-MS 308.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 4: N-(5-cloropiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H) carboxamida.

A partir del Intermediario 4 y 5-cloropiridin-2-amina, se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 2.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,54 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,92 (dd, 2H), 7,66 (d, 1H), 4,03-3,96 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H).

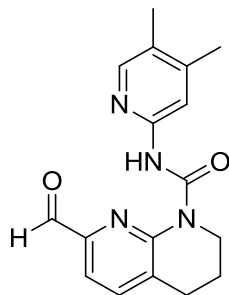
Ejemplo 5: 7-formil-N-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H) carboxamida.

A partir del Intermediario 4 y piridin-2-amina, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 2.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,49 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,88-7,79 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 4,04-3,96 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H).

(UPLC-MS 1) muestra preparada en MeOH; tR 0,68, 0,83 min; ESI-MS 315.1 [M + MeOH + H]⁺, 283,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 6: N-(4,5-dimetilpiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) carboxamida.



5

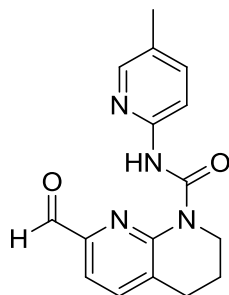
A partir del Intermediario 4 y 4,5-dimetilpiridin-2-amina, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 2. Re purificado por cromatografía de fase normal (4 g cartucho de gel de sílice, heptano / EtOAc 100: 0 a 0: 100).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,39 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,00-1,89 (m, 2H).

10

(UPLC-MS 1) tR 0,79; ESI-MS 311.6 [M + H]⁺.

Ejemplo 7: 7-formil-N-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) carboxamida.



A partir del Intermediario 4 y 5-metilpiridin-2-amina, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 2. Re purificado por cromatografía de fase normal (4 g cartucho de gel de sílice, heptano / EtOAc 100: 0 a 0: 100).

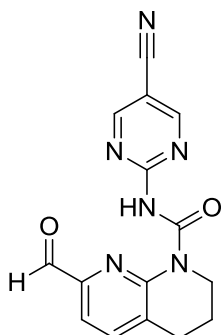
15

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,26 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,19 a 8,13 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 4,02-3,94 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,99-1,88 (m, 2H).

(UPLC-MS 1) tR 0,86; ESI-MS 297.5 [M + H]⁺.

20 El siguiente ejemplo se ha sintetizado de una manera análoga al Ejemplo 3:

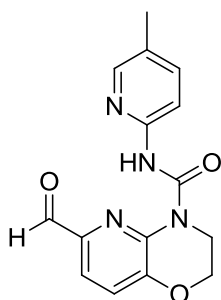
Ejemplo 8: N-(5-cianopirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



A partir del intermediario 6, se hizo reaccionar en una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

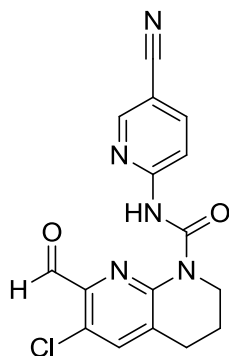
Se purificó nuevamente mediante cromatografía de fase inversa (cartucho C18 de 4.3 g TFA al 0.1% en agua / acetonitrilo 95: 5 a 5:95). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.00 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 0.76 ESI-MS 309.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 9: 6-formil-N-(5-metilpiridin-2-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida.



Se disolvió 6-bromo-N-(5-metil-piridin-2-il) 2H-pirido [3,2-b] [1,4] oxazina-4 (3H) carboxamida (Intermediario 1A, 110 mg, 0.284 mmol) en THF (3 ml). La solución se purgó con argón y se enfrió a -78° C. Posteriormente, se añadió n-BuLi (1.4 M en hexanos, 0.506 ml, 0.709 mmol) por goteo y la mezcla se agitó durante 1 h a -78° C antes de añadir DMF (200µl, 2.58 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78° C y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (4 g cartucho de gel de sílice, heptano / EtOAc 80:20 a 0: 100) seguido de cromatografía preparativa de fluidos supercríticos (SFC 1, columna Hilic) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.83 (s, 1H) 9.89 (s, 1H) 8.18 (d, 1H) 7.97 (d, 1H) 7.73 (d, 1H) 7.64 (dd, 1H) 7.60 (d, 1H) 4.40 - 4.44 (m, 2H) 4.12 - 4.16 (m, 2H) 2.26 (s, 3H). (UPLC-MS 2) t_R 3.01 ESI-MS 299.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 10: 6-cloro-N-(5-cianopiridin-2-il) -7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) carboxamida.

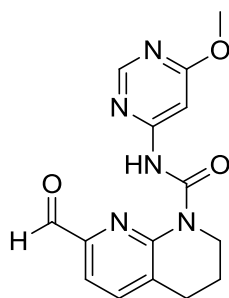


A partir del Intermediario 7, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

Re-purificado por SFC (SFC 1, columna SiOH)

(UPLC-MS 1) muestra preparada en MeOH, t_R 0,81, 1,00, 1,03; ESI-MS 360.0 [M + H₂O + H]⁺, 374,0 [M + MeOH + H]⁺, 342,0 [M + H]⁺.

5 **Ejemplo 11: 7-formil-N-(6-metoxipirimidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) carboxamida.**

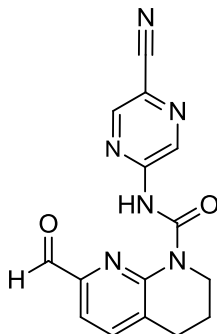


De 6A Intermediario, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,63 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,01-1,89 (m, 2H).

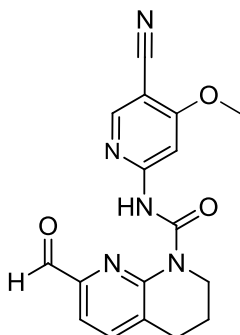
10 (UPLC-MS 1) t_R 0,94; ESI-MS 313.8 [M + H]⁺.

Ejemplo 12: N-(5-cianopirazin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



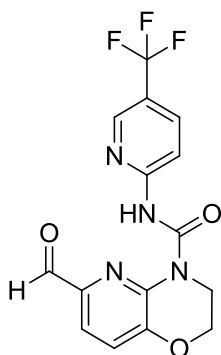
15 Se trató N-(5-cianopirazin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H)-carboxamida (Intermediario 2A, 32 mg, 0.090 mmol) con HCl (4 M en dioxano, 2 ml, 65.8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta sequedad. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, DCM/DCM/MeOH 9:1) 100:0 to 0:100). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.12 (s, 1H) 9.95 (s, 1H) 9.46 (d, 1H) 8.99 (d, 1H) 7.98 (d, 1H) 7.73 (d, 1H) 3.99 - 4.05 (m, 2H) 2.96 (t, 2H) 1.92 - 2.01 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 0.97 ESI-MS 309.0 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 13: N-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



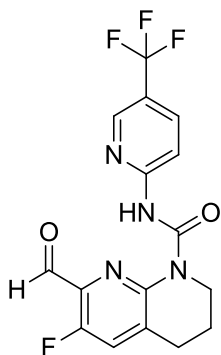
- 5 Se trató N-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 2B, 36 mg, 0.094 mmol) con HCl (4 M en dioxano, 2 ml, 65.8 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trituró con EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.84 (s, 1H) 9.94 (s, 1H) 8.60 (s, 1H) 7.91 - 7.98 (m, 2H) 7.68 (d, 1H) 3.97 - 4.03 (m, 5H) 2.95 (t, 2H) 1.91 - 2.00 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 1.01 ESI-MS 338.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 14: 6-formil-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida.



- 10 A partir del Intermediario 2C, se hizo reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 9. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.32 (s, 1H) 9.91 (s, 1H) 8.74 - 8.77 (m, 1H) 8.20 - 8.30 (m, 2H) 7.76 (d, 1H) 7.63 (d, 1H) 4.42 - 4.47 (m, 1H) 4.13 - 4.19 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 1.11 ESI-MS 352.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

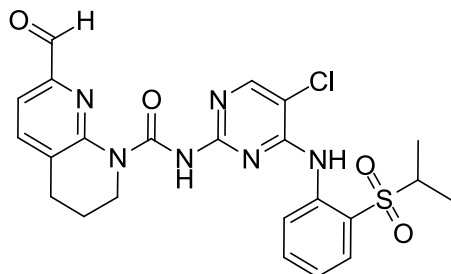
Ejemplo 15: 6-fluoro-7-formil-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



- 15 A partir del Intermediario 10C, se hizo reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.31 (s, 1H) 10.09 (s, 1H) 8.72 - 8.75 (m, 1H) 8.16 - 8.29 (m, 2H) 7.96 (d, 1H) 3.96 - 4.01 (m, 2H) 2.97 (t, 2H) 1.90 - 1.99 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 1.14 ESI-MS 369.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 16: *N*-(5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



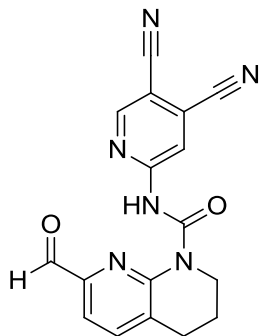
5

N-(5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (2E Intermediario, 25 mg, 0.045 mmol) se trató con HCl (4 M en dioxano, 2 ml, 8.00 mmol) y algunas gotas de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron bajo presión reducida. El material crudo se trituroó en una mezcla caliente de EtOAc / heptanos 10: 1, luego la suspensión se centrifugó, la fase líquida se retiró, se añadió algo de heptano y se centrifugó de nuevo. La fase líquida se retiró y el sólido se secó en alto vacío para proporcionar los compuestos del título como un polvo incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.63 (s, 1H) 9.90 (s, 1H) 9.85 (s, 1H) 9.25 (d, 1H) 8.50 (s, 1H) 7.92 (d, 1H) 7.85 (dd, 1H) 7.76 - 7.83 (m, 1H) 7.65 (d, 1H) 7.34 - 7.42 (m, 1H) 3.96 - 4.02 (m, 2H) 3.51 (s, 1H) 2.94 (t, 2H) 1.89 - 1.98 (m, 2H) 1.18 (d, 6H). (UPLC-MS 1) t_R 1.16 ESI-MS 515.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

15

Ejemplo 17: *N*-(4,5-dicianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

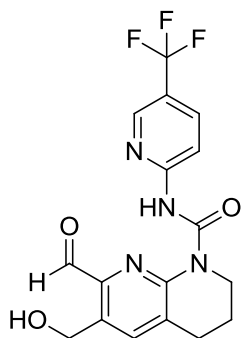


20

25

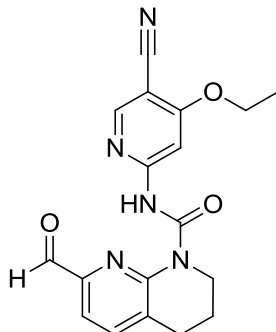
N-(4,5-dicianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 2F, 15 mg, 0.040 mmol) se disolvió en THF (0.6 ml) y agua (0.6 ml) y se trató a temperatura ambiente con HCl concentrado (0.10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, se diluyó en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2x) y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron bajo presión reducida. El residuo se trituroó con MeOH, el sólido se filtró y se secó durante la noche a 40° C al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.20 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 1.04 ESI-MS 333.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18: 7-formil-6-(hidroximetil)-*N*-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



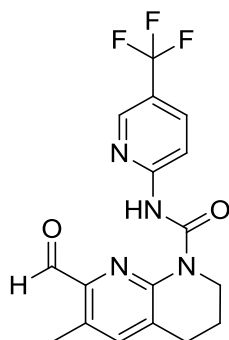
Una solución de 7-(dimetoximetil)-6-(hidroximetil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 14, 18 mg, 0.042 mmol) en THF (0.8 ml) se trató con agua (0,6 ml) y HCl concentrado (0.2 ml) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ (evolución de gas), se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron bajo presión reducida. El material crudo se trituró con EtOAc / heptano 10: 1, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) indicó una mezcla parcialmente traslapante del compuesto del título (Menor) y el correspondiente lactol de anillo de 5 miembros (Mayor) en una proporción de ~1: 2.1 como se determinó por la integración de las señales a 13.87 y 13.38 ppm. δ Mayor: 13.38 (s, 1H), 8.69 – 8.66 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.19 (td, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.19 (dd, 1H), 5.09 – 5.01 (m, 1H), 4.94 – 4.87 (m, 1H), 4.06 – 3.89 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 2H); Menor: 13.87 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.75 – 8.72 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.19 (td, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.50 (t, 1H), 4.94 – 4.87 (m, 2H), 4.06 – 3.89 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 2H). (UPLC-MS 1) t_R 0.97, 1.05; ESI-MS 381.1, 381.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 19: N-(5-ciano-4-etoxipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



A partir del Intermediario 2G, se hizo reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 18. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.81 (s, 1H) 9.94 (s, 1H) 8.58 (s, 1H) 7.89 - 7.98 (m, 2H) 7.67 (d, 1H) 4.29 (q, 2H) 3.95 - 4.03 (m, 2H) 2.95 (t, 2H) 1.91 - 2.00 (m, 2H) 1.42 (t, 3H). (UPLC-MS 1) t_R 1.08 ESI-MS 352.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: 7-formil-6-metil-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

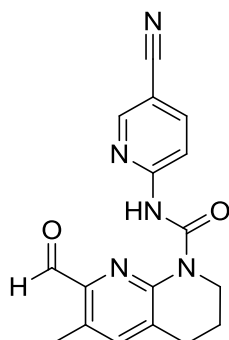


A partir del intermediario 17, reaccionó de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,90 (s, 1H) 10,12 (s, 1H) 8,70-8,75 (m, 1H) 8,27 (d, 1 H) 8,19 (dd, 1H) 7,75 (s, 1H) 3,94-4,02 (m, 2H) 2,91 (t, 2H) 2,54 (s, 3H) 1,90-1,99 (m, 2H).

5 (UPLC-MS 3) tR 1,30; ESI-MS 365.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 21: N- (5-cianopiridin-2-il) -7-formil-6-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) carboxamida.

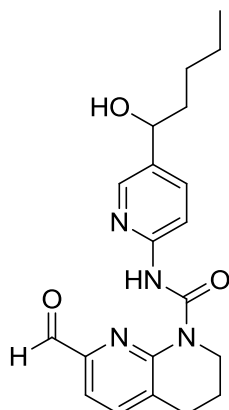


A partir del Intermediario 18, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,97 (s, 1H) 10,11 (s, 1H) 8,77-8,82 (m, 1H) 8,20 a 8,28 (m, 2H) 7,76 (s, 1 H) 3,95-4,01 (m, 2H) 2,91 (t, 2H) 2,54 (s, 3 H) 1,90-1,98 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) tR 1,10; ESI-MS 322.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 22: (racémico) 7-formil-N- (5- (1-hidroxipentil) piridin-2-il) -3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) carboxamida.

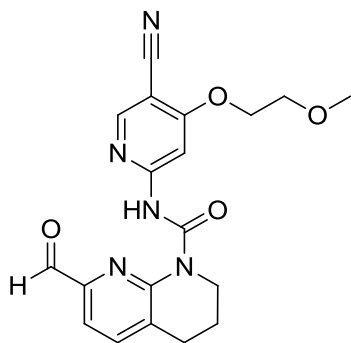


A partir del Intermediario 19, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13,46 (s, 1H), 10,15 (d, 1H), 8,27 a 8,24 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,68 (t, 1H), 4,14 a 4,9 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,9 a 2,2 (m, 2H), 1,89-1,66 (m, 2H), 1,43-1,27 (m, 4H), 0,88 (t, 3H).

5 (UPLC-MS 3) tR 1,03; ESI-MS 369.2 [M + H]⁺.

Ejemplo 23: N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

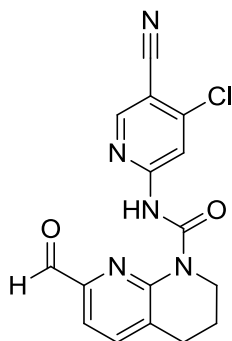


A partir del Intermediario 21, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,81 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 2H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) tR 1,02; ESI-MS 382.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 24: N-(4-cloro-5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H) carboxamida.

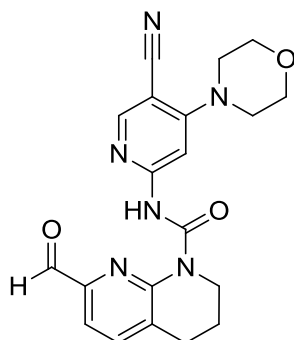


A partir del Intermediario 2J, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14,06 (s, 1H) 9,95 (s, 1H) 8,89 (s, 1H) 8,37 (s, 1H) 7,96 (d, 1H) 7,70 (d, 1H) 3,96-4,02 (m, 2H) 2,96 (t, 2H) 1,92-2,00 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) tR 1,14; ESI-MS 342.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 25: N-(5-ciano-4-morfolinopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H) carboxamida.

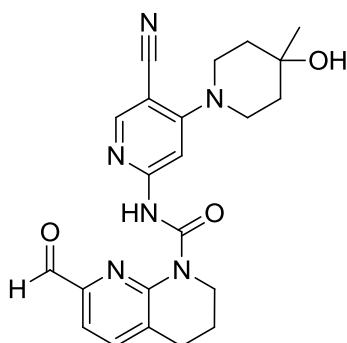


A partir del Intermediario 23, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,65 (s, 1 H) 9,93 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 7,93 (d, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 3,96-4,01 (m, 2 H) 3,74-3,80 (m, 4 H) 3,40-3,46 (m, 4 H) 2,95 (t, 2 H) 1,89-1,99 (m, 2 H)

5 (UPLC-MS 3) tR 1,02; ESI-MS 393.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 26: N-(5-ciano-4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

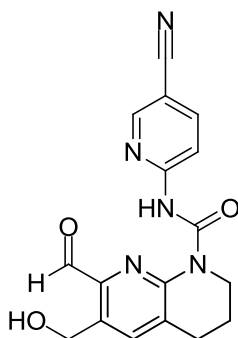


A partir del Intermediario 24, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,57 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,67-3,58 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 4H), 1,19 (s, 3H).

(UPLC-MS 3) tR 0,98; ESI-MS 421.2 [M + H]⁺.

Ejemplo 27: N-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

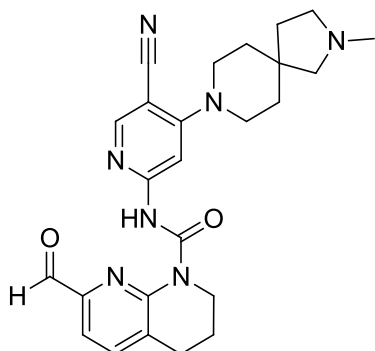


15

A partir del Intermediario 25, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 18.

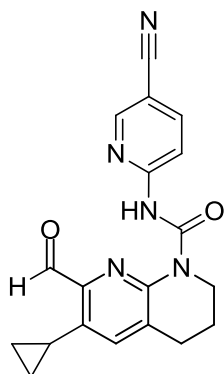
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) indicó una mezcla parcialmente traslapante del compuesto del título (Menor) y el correspondiente lactol de anillo de 5 miembros (Mayor) en una proporción de ~1: 3.1 como se determinó por la integración de las señales a 13.93 y 13.48 ppm. Menor: δ 13.48 (s, 1H), 8.77 – 8.74 (m, 1H), 8.31 – 8.20 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.09 – 5.01 (m, 1H), 4.95 – 4.87 (m, 1H), 4.06 – 3.88 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.02 – 1.86 (m, 2H); minor: 13.93 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.82 – 8.78 (m, 1H), 8.31 – 8.20 (m, 2H), 8.06 – 8.01 (m, 1H), 5.51 (t, 1H), 4.95 – 4.87 (m, 2H), 4.06 – 3.88 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.02 – 1.86 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 0.81, 0.86; ESI-MS 338.1, 338.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 28: *N*-(5-ciano-4-(2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



N-(4-cloro-5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 2J, 40 mg, 0.103 mmol) y 2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decano (31.8 mg, 0.206 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 100° C durante 2 h. Se añadió KF (12.0 mg, 0.206 mmol) y K₂CO₃ (42.8 mg, 0.309 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 100° C durante 3 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con HCl concentrado (200 μl) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice 4 g, heptanos / EtOAc 0: 100 a 100: 0) seguido de cromatografía de fluidos supercríticos (SFC 1, fase estacionaria de dietilaminopropil, la columna DEAP) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13.65 (s, 1H) 10.13 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.61 - 7.71 (m, 2H) 4.07 - 4.14 (m, 2H) 3.42 - 3.58 (m, 4H) 2.97 (t, 2H) 2.60 (t, 2H) 2.35 (s, 3H) 2.03 - 2.11 (m, 2H) 1.67 - 1.84 (m, 8H). (UPLC-MS 3) t_R 0.76 ESI-MS 460.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 29: *N*-(5-cianopiridin-2-il)-6-ciclopropil-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H) carboxamida.

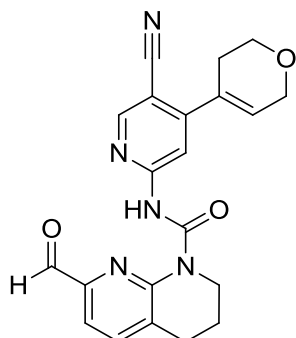


A partir del Intermediario 26, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 13,96 (s, 1H) 10,23 (s, 1H) 8,78-8,83 (m, 1H) 8.19 a 8.29 (m, 2H) 7,46 (s, 1H) 3,91-4,01 (m, 2H) 2,85-2,99 (m, 3H) 1,87-1,97 (m, 2H) 1.4 a 1.10 (m, 2H) 0,80 a 0,87 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 1,17; ESI-MS 348.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 30: N-(5-ciano-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

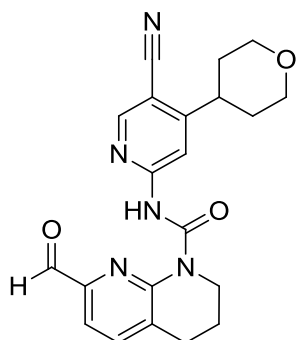


A partir del Intermediario 27, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,86 (s, 1H) 9,96 (s, 1H) 8,75-8,80 (m, 1H) 8,18 (s, 1H) 7,95 (d, 1H) 7,69 (d, 1H) 6,35 - 6,42 (m, 1H) 4,28 (q, 2H) 3,96-4,02 (m, 2H) 3,86 (t, 2H) 2,95 (t, 2H) 1,90-1,98 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) tR 1,08; ESI-MS 390.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 31: N-(5-ciano-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



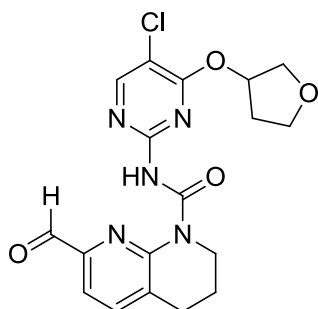
10

A partir del Intermediario 28, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

- ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,84 (s, 1H) 9,95 (s, 1H) 8,74 (s, 1H) 8,23 (s, 1H) 7,95 (d, 1H) 7,68 (d, 1H) 3,97-4,04 (m, 4H) 3,44-3,54 (m, 2H) 3,4 a 3,14 (m, 1H) 2,95 (t, 2H) 1,92-1,98 (m, 2H) 1,65-1,84 (m, 4H).

(UPLC-MS 3) tR 1,07; ESI-MS 392.2 [M + H]⁺.

- 15 **Ejemplo 32:** (racémico) N-(5-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

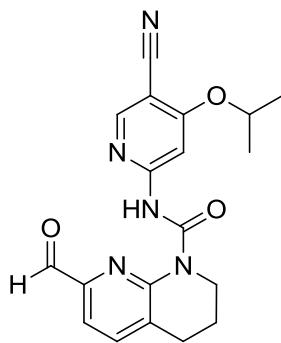


A partir del Intermediario 29, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,73 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 5,73-5,66 (m, 1H), 4,05 - 3,93 (m, 3H), 3,92 - 3,83 (m, 2H), 3,83 - 3,75 (m, 1H), 2,94 (t, 2H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 2H).

5 (UPLC-MS 3) tR 0,98; ESI-MS 404.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 33: N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H) carboxamida.

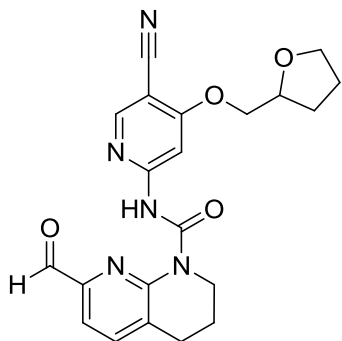


A partir del Intermediario 32, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13,87, 10,14 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,62 (br s, 1 H..) - 7,74 (m, 2 H), 4,82-4,92 (m, 1 H), 4,8 a 4,16 (m, 2 H), 2,98 (t, 2 H), 2,3 a 2,13 (m, 2 H), 1,47 (d, 6 H).

(UPLC-MS 3) tR 1,16; ESI-MS 366.2 [M + H]⁺.

Ejemplo 34: (racémico) N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

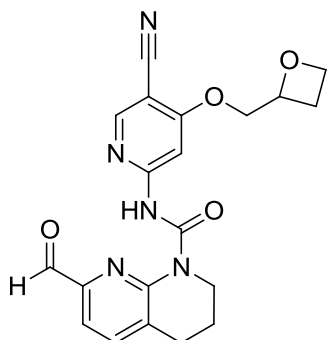


15 A partir del Intermediario 2K, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,82 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,91 - 7,97 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 4,21 - 4,30 (m, 2H), 4,14 a 4,20 (m, 1H), 3,96-4,02 (m, 2H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 2,95 (t, 2H), 1,72-2,08 (m, 6H).

(UPLC-MS 3) tR 1,09; ESI-MS 408.1 [M + H]⁺.

20 **Ejemplo 35: (racémico) N-(5-ciano-4-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**

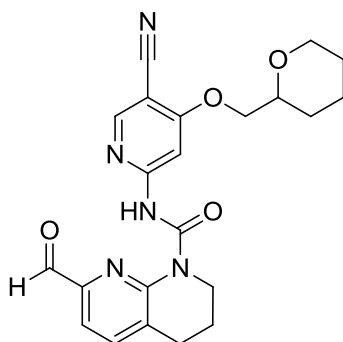


A partir del Intermediario 2L, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,84 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 5,11 a 5,2 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 2H), 4,43-4,32 (m, 2H), 4,03-3,96 (m, 2 H), 2,97 (s, 1H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 0,99; ESI-MS 394.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 36: (racémico) N-(5-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

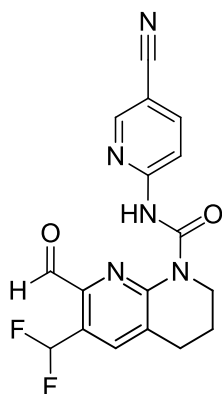


10 A partir del Intermediario 2M, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,82 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,89 - 7,98 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 4,10 - 4,22 (m, 2H), 3,96 - 4,04 (m, 2H), 3,86 - 3,95 (m, 1H), 3,67 - 3,76 (m, 1H), 3,37 - 3,47 (m, 1H), 2,95 (t, 2H), 1,90 - 2,01 (m, 2H), 1,80 - 1,89 (m, 1H), 1,63 - 1,71 (m, 1H), 1,34 - 1,59 (m, 4H).

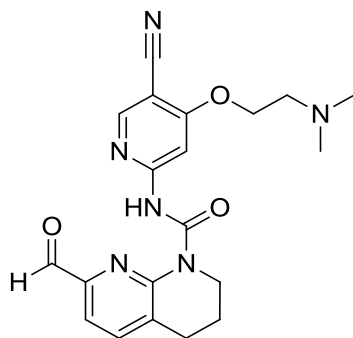
(UPLC-MS 3) t_R 1,18; ESI-MS 422.1 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 37: N-(5-cianopiridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



5 A una solución de N-(5-cianopiridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 35. 11 mg, 0.027 mmol) en THF (0.5 ml) y H₂O (0.1 ml) se añadió HCl concentrado (0.017 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, luego se añadió HCl concentrado (0.033 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.68 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.82 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 1.12 ESI-MS 358.1 [M+H]⁺.

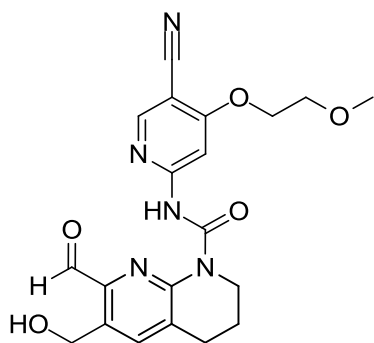
10 **Ejemplo 38:** N-(5-ciano-4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



A partir del Intermediario 2N, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

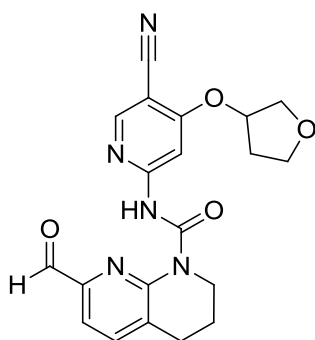
15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.84 (s, 1H) 9.95 (s, 1H) 8.59 (s, 1H) 7.92 - 7.97 (m, 2H) 7.68 (d, 1H) 3.97 - 4.03 (m, 5H) 2.95 (t, 2H) 2.72 - 2.00 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 0.67 ESI-MS 395.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 39: N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



5 A una solución de 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 37, 98 mg, 0.171 mmol) en THF (1 ml) y H₂O (1 ml) se añadió HCl concentrado (0.5 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2x). Luego la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La trituración del material crudo en EtOAc / heptano seguido de secado al vacío proporcionó el compuesto del título como un polvo incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) indicó una mezcla parcialmente traslapante del compuesto del título (Menor) y el correspondiente lactol de anillo de 5 miembros (Mayor) en una proporción de ~1: 2.8 como se determinó por la integración de las señales a 13.90 y 13.42 ppm. δ Mayor: 13.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.02 - 7.10 (m, 1 H), 6.14 - 6.23 (m, 1H), 5.05 (dd, 1H), 4.86 - 4.94 (m, 1H) 4.29 - 4.38 (m, 2H), 3.88 - 4.03 (m, 2H), 3.71 - 3.77 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 1.86 - 2.00 (m, 2H). Menor: 13.90 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.51 (t, 1 H), 4.86 - 4.94 (m, 2H), 4.29 - 4.38 (m, 2H), 3.88 - 4.03 (m, 2H), 3.71 - 3.77 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 1.86 - 2.00 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 0.87, 0.91; ESI-MS 412.2, 412.2 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 40:** N-(5-ciano-4-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (racémico)

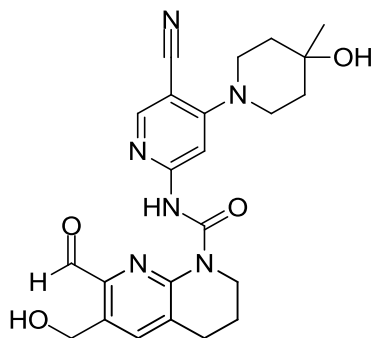


A partir del Intermediario 20, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.83 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 5.24 - 5.31 (m, 1H), 3.97 - 4.03 (m, 2H), 3.85 - 3.95 (m, 3H), 3.75 - 3.83 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.29 - 2.40 (m, 1H), 2.02 - 2.12 (m, 1H), 1.90 - 2.00 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 1.02 ESI-MS 394.1 [M+H]⁺.

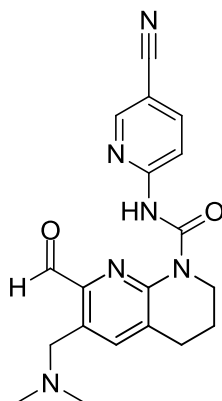
Ejemplo 41: N-(5-ciano-4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



A partir del Intermediario 37A, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

(UPLC-MS 3) t_R 0.83, 0.87; ESI-MS 451.2, 451.2 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 42:** **7-acetil-N-(5-cianopiridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**

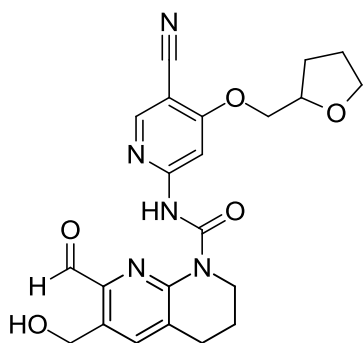


A partir del Intermediario 43, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,87 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,29 - 8,19 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 4,03 - 3,94 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,00-1,90 (m, 2H).

10 (UPLC-MS 3) t_R 0,61; ESI-MS 365.1 [M + H]⁺.

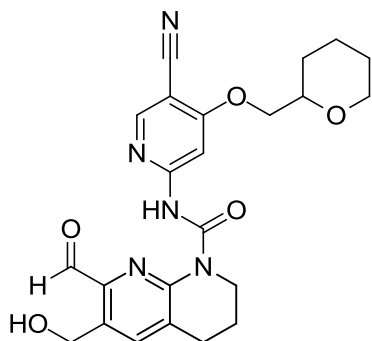
Ejemplo 43: **(racémico) N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



A partir del intermediario 37B, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

(UPLC-MS 3) t_R 0,92, 0,97; ESI-MS 438,2, 438,2 [M + H]⁺.

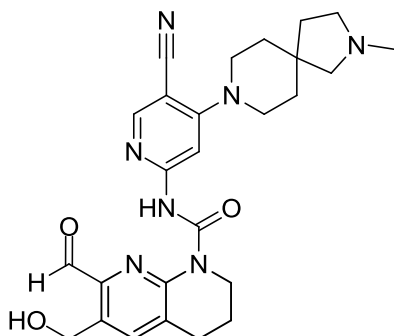
Ejemplo 44: (racémico) N-(5-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



5 A partir del Intermediario 37C, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

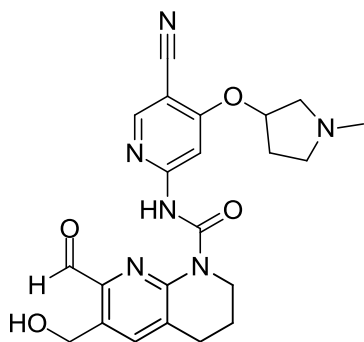
(UPLC-MS 3) t_R 1,02, 1,07; ESI-MS 452,2, 452,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 45: N-(5-ciano-4-(2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



10 A una suspensión de N-(5-ciano-4-(2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 44, 22 mg, 0.046 mmol) en DCM (0.5 ml) se añadió formaldehído (37% en H₂O, 0.035 ml, 0.463 mmol) y AcOH (2.65 μ l, 0.046 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (14.7 mg, 0.069 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (2x). Luego la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, DCM/(DCM/MeOH 9/1 + 1% Et₃N) 100: 0 a 0: 100) para proporcionar el compuesto del título como un polvo incoloro. (UPLC-MS 3) t_R 0.65 ESI-MS 490.2 [M+H]⁺.

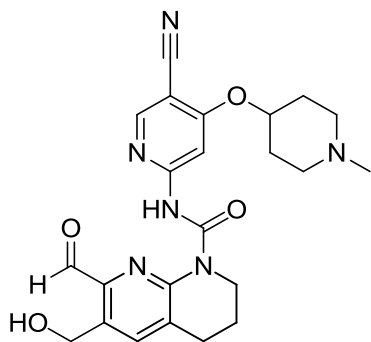
20 **Ejemplo 46: (racémico) N-(5-ciano-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



A partir del Intermediario 37E, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

(UPLC-MS 3) t_R 0,58; ESI-MS 437.2 [M + H] +.

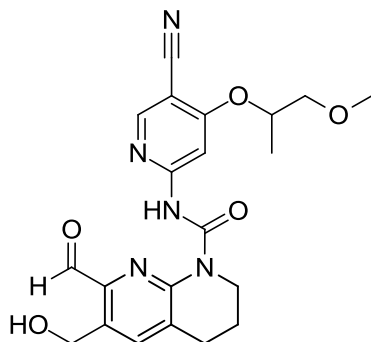
5 **Ejemplo 47: N-(5-ciano-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



A partir del Intermediario 37F, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

(UPLC-MS 3) t_R 0,60; ESI-MS 451.2 [M + H] +.

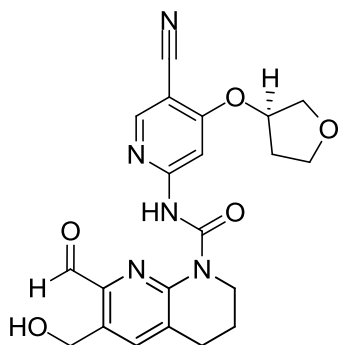
10 **Ejemplo 48: (racémico) N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



A partir del Intermediario 37G, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

(UPLC-MS 3) t_R 0,93, 0,94, 0,98; ESI-MS 426.2, 426.2, 426.2 [M + H] +.

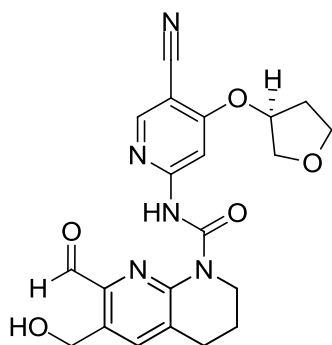
15 **Ejemplo 49: (R)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



A partir del Intermediario 37H, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

(UPLC-MS 3) t_R 0,85, 0,90; ESI-MS 424,2, 424,2 [M + H]⁺.

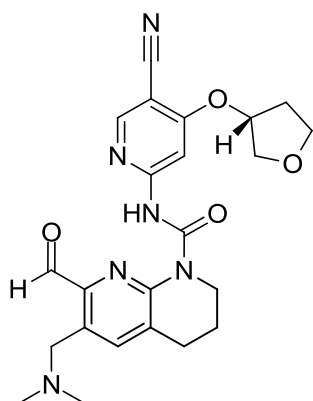
5 **Ejemplo 50:** (S)-N-(5-ciano-4-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



A partir del Intermediario 37I, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

(UPLC-MS 3) t_R 0,85, 0,89; ESI-MS 424,2, 424,2 [M + H]⁺.

10 **Ejemplo 51:** (R)-N-(5-ciano-4-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

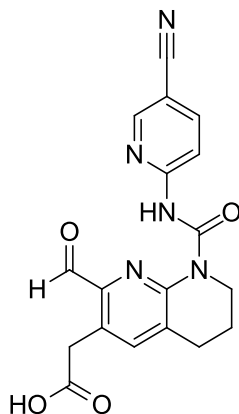


A partir del Intermediario 37J, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,85 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,31 a 5,24 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,94-3,85 (m, 3H), 3,83-3,72 (m, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 2H).

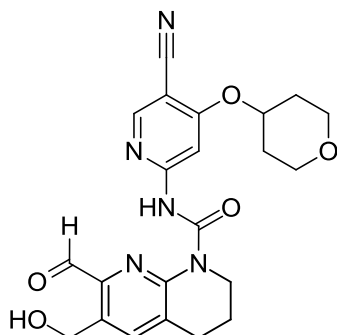
(UPLC-MS 3) t_R 0,65; ESI-MS 451.3 [M + H] $^+$.

5 **Ejemplo 52: ácido 2-(8-((5-cianopiridin-2-il)carbamoil)-2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acético.**



A una mezcla de 2-(8-((5-cianopiridin-2-il)carbamoil)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acetato de terc-butilo (Intermediario 48, 33 mg, 0.071 mmol) en THF (1 ml) y H₂O (1 ml) se añadió HCl concentrado (0.5 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, luego se añadió HCl concentrado (0.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Luego se añadió HCl concentrado (0.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (5x). La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con DCM (3x). Todos las fases acuosas y orgánicas se combinaron y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía de fase inversa (cartucho C18 de 13g, TFA al 0.1% en agua / acetonitrilo 90:10 a 0: 100). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título como un polvo incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.92 (s, 1H), 12.52 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.82 – 8.78 (m, 1H), 8.29 – 8.20 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 4H), 2.93 (t, 2H), 2.01 – 1.92 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 0.86 ESI-MS 366.2 [M+H] $^+$.

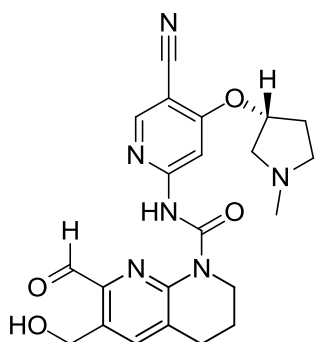
Ejemplo 53: N-(5-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



Se disolvió fenil-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato (Intermediario 38, 40 mg, 0.085 mmol) y 6-amino-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)nicotinonitrilo (Intermediario 45B, 22.3 mg, 0.102 mmol) en THF (1 ml) en atmósfera de argón. La solución resultante se enfrió a -78° C y se trató lentamente con LHMDS (1 M en THF, 0.186 ml, 0.186 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78° C durante 45 min y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo dos veces con DCM. Luego la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fluidos supercríticos (SFC 1, columna NH2). Las fracciones que contienen 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida se concentraron y después se disolvieron en THF (1 ml) y agua (1 ml) y se trataron con HCl concentrado (0.14 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a

5 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 y se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se trató con una pequeña cantidad de DCM y después el producto se precipitó mediante la adición de heptano. El sólido se recolectó mediante centrifugación y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 0.89, 0.93; ESI-MS 438.2, 438.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

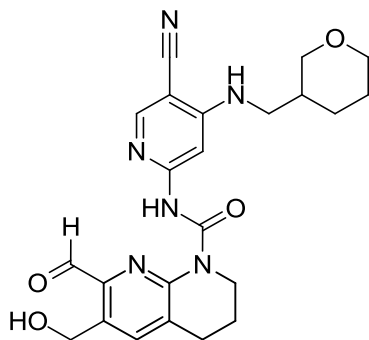
Ejemplo 54: (R)-N-(5-ciano-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



10 A partir de los Intermediarios 47B y 38, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 37 y el Ejemplo 53.

(UPLC-MS 3) t_R 0,58; ESI-MS 437.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

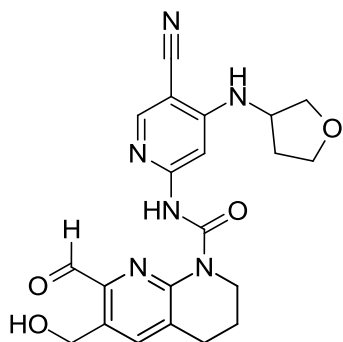
Ejemplo 55: (racémico) N-(5-ciano-4-(((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



15 A partir de los Intermediarios 21 y 38, y (tetrahydro-2H-piran-3-il)metanamina, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación de los Intermediarios 23 y 37, y el Ejemplo 53.

(UPLC-MS 3) t_R 0,89; ESI-MS 451.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

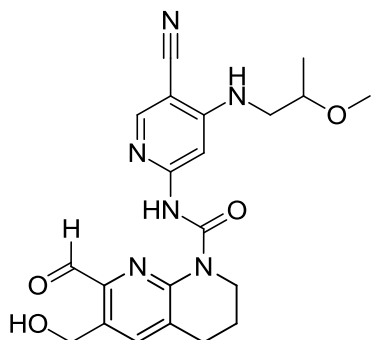
Ejemplo 56: (racémico) N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



A partir de los Intermediarios 49A y 38, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 37 y el Ejemplo 53.

(UPLC-MS 3) t_R 0,80, 0,84; ESI-MS 423,2, 423,2 [M + H] +.

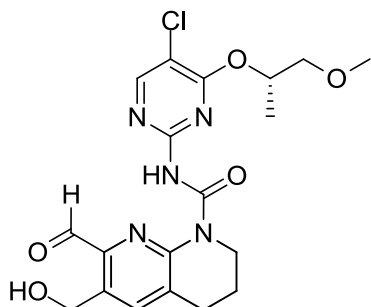
- 5 **Ejemplo 57: (racémico) N-(5-ciano-4-((2-metoxipropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



A partir de los Intermediarios 49B y 38, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 37 y el Ejemplo 53.

- 10 (UPLC-MS 3) t_R 0,90, 0,94; ESI-MS 425,2, 425,2 [M + H] +.

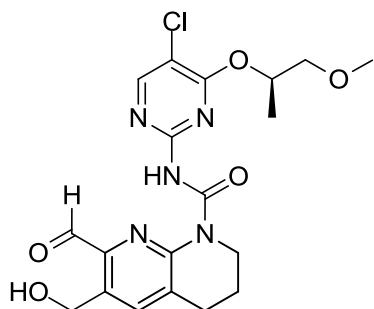
- Ejemplo 58: (S)-N-(5-cloro-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



- 15 A partir de los Intermediarios 90 y 38, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 37 y el Ejemplo 53.

(UPLC-MS 3) t_R 0,90, 0,95; ESI-MS 436,2, 436,2 [M + H] +.

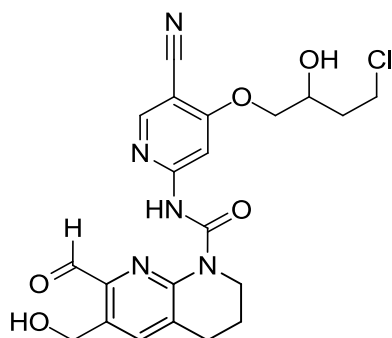
Ejemplo 59: (R)-N-(5-cloro-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



5 A partir de los Intermediarios 92 y 38, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 37 y el Ejemplo 53.

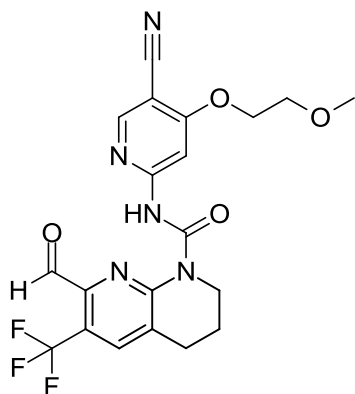
(UPLC-MS 3) t_R 0,90, 0,95; ESI-MS 436,2, 436,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 60: N-(4-(4-cloro-2-hidroxibutoxi)-5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (racémico).



10 Se disolvió fenil-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato (Intermediario 38, 105 mg, 0.222 mmol) y 6-amino-4-(oxetan-2-ilmetoxi)nicotinonitrilo (Intermediario 34A, 54.7 mg, 0.267 mmol) en THF (2 ml) en atmósfera de argón. La solución resultante se enfrió a -78° C y se trató lentamente con LHMDS (1 M en THF, 0.489 ml, 0.498 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78° C durante 45 min y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo dos veces con DCM. Luego la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fluidos supercríticos (SFC 1, columna NH₂). Las fracciones que contienen 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida se concentraron y después se disolvieron en THF (2 ml) y agua (2 ml) y se trataron con HCl concentrado (0.39 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo 3x con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se trató con una pequeña cantidad de DCM y después el producto se precipitó mediante adición de heptanos. El sólido se recolectó mediante centrifugación y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 0.89, 0.93; ESI-MS 460.2, 460.2 [M+H]⁺.

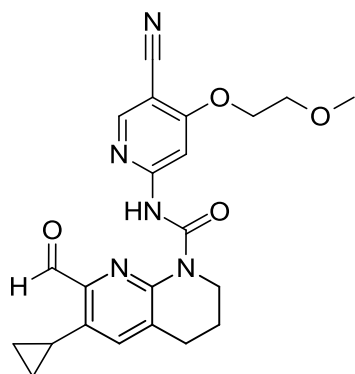
25 **Ejemplo 61:** N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



A partir del Intermediario 50, este se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

(UPLC-MS 3) t_R 0.98, 1.17; ESI-MS 468.2 $[M+H_2O+H]^+$, 450.2 $[M+H]^+$.

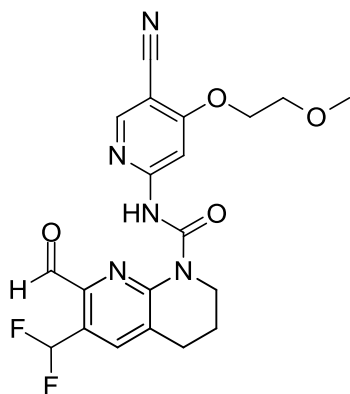
5 **Ejemplo 62:** *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-ciclopropil-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



10 A una solución de 6-ciclopropilo-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H) carboxilato de fenilo (Intermediario 51A, 52 mg, 0.141 mmol) y 6-amino-4-(2-metoxietoxi)nicotinonitrilo se añadió lentamente LHMDMS (Intermediario 20, 30.0 mg, 0.155 mmol) en THF (1 ml) a -78°C (1 M en THF, 0.311 ml, 0.311 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo dos veces con DCM. Luego la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía de fase inversa (cartucho C18 de 13 g, TFA al 0.1% en agua / acetonitrilo 90:10 a 0: 100) para proporcionar una mezcla de compuesto del título y *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-ciclopropil-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida como un polvo blancuzco. Este material se disolvió en THF (2 ml) y H_2O (2 ml), se trató con HCl concentrado (1.0 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM (2x). Después, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un polvo de color marrón claro. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.93 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.31 - 4.37 (m, 2H), 3.93 - 3.99 (m, 2H), 3.71 - 3.78 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.91 - 2.99 (m, 1H), 2.89 (t, 2H), 1.87 - 1.98 (m, 2H), 1.04 - 1.10 (m, 2H), 0.80 - 0.86 (m, 2H).

20 (UPLC-MS 3) t_R 1.21 ESI-MS 422.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63: *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

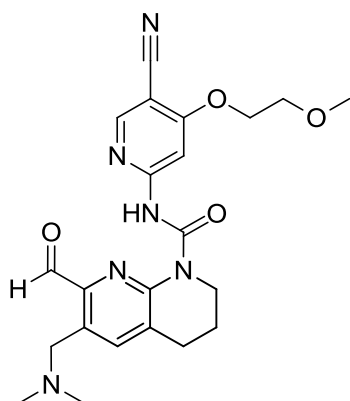


A partir del Intermediario 37L, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,66 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57 (t, 1H), 4,33-4,39 (m, 2H), 3,97-4,05 (m, 2H), 3,72-3,78 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 1,93-2,03 (m, 2H).

5 (UPLC-MS 3) tR 1,16; ESI-MS 432.2 [M + H]⁺.

Ejemplo 64: N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

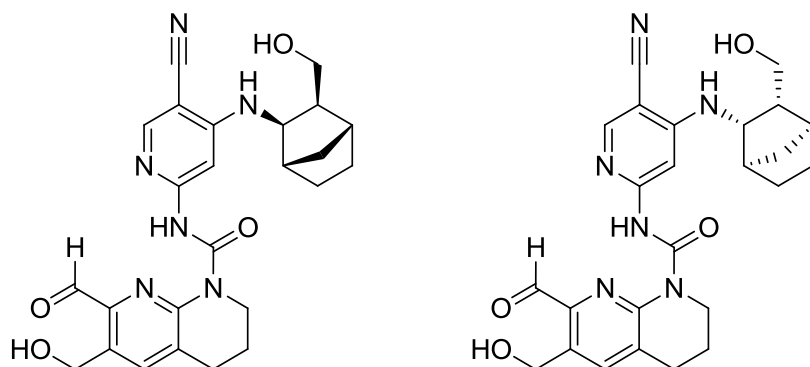


A partir del Intermediario 37M, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,83 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,32-4,37 (m, 2H), 3,95-4,01 (m, 2H), 3,72-3,77 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,90-1,99 (m, 2H).

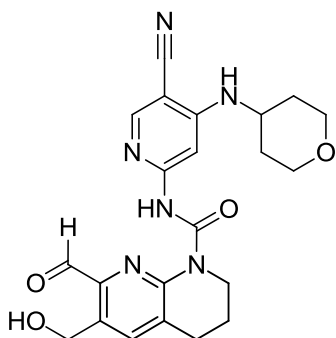
(UPLC-MS 3) tR 0,66; ESI-MS 439.2 [M + H]⁺.

Ejemplo 65: N-(5-ciano-4-(((1S*,2R*,3S*,4R*)-3-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (racémico).



5 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-(((1S*,2R*,3S*,4R*)-3-(((trietilsilil)oxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida racémico (Intermediario 37N, 64 mg, 0.085 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y agua (1 ml) y se trató con HCl concentrado (0.28 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 h a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo 3x con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituroó en una pequeña cantidad de DCM y luego el producto se precipitó mediante adición de heptanos. El sólido se recolectó mediante centrifugación y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 0.97, 1.01; ESI-MS 477.3, 477.3 [M+H]⁺.

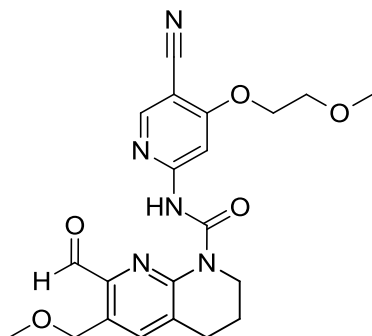
10 **Ejemplo 66:** N-(5-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



A partir de los Intermediarios 49C y 38, se hacen reaccionar de una manera análoga a la preparación del Intermediario 57 y del Ejemplo 53.

15 (UPLC-MS 3) t_R 0.83, 0.86; ESI-MS 437.3, 437.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 67: N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(metoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

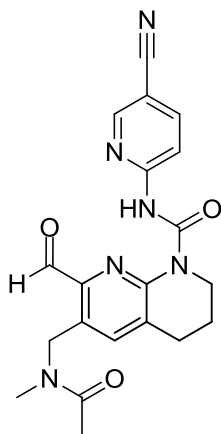


A partir del Intermediario 37O, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.85 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.95 – 7.92 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.37 – 4.33 (m, 2H), 4.02 – 3.97 (m, 2H), 3.77 – 3.73 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.97 (t, 2H), 2.00 – 1.91 (m, 2H).

(UPLC-MS 3) t_R 1.13 ESI-MS 426.2 [M+H] $^+$.

- 5 **Ejemplo 68:** *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

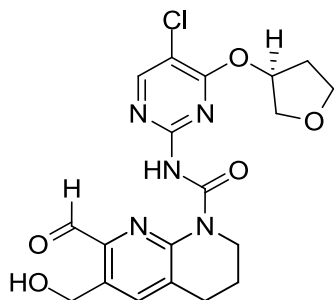


A partir del Intermediario 59, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3.

- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.91 (s, 0.75H), 13.89 (s, 0.25H), 10.12 (s, 0.75H), 10.09 (s, 0.25H), 8.85 – 8.78 (m, 1H), 8.31 – 8.19 (m, 2H), 7.58 (s, 0.75H), 7.55 (s, 0.25H), 4.95 (s, 0.5H), 4.87 (s, 1.5H), 4.04 – 3.94 (m, 2H), 3.02 – 2.91 (m, 4.25H), 2.83 (s, 0.75H), 2.12 (s, 2.25H), 2.00 – 1.89 (m, 2.75H). 3: 1 mezcla de romateros.

(UPLC-MS 3) t_R 0.91 ESI-MS 393.2 [M+H] $^+$.

- Ejemplo 69:** (*S*)-*N*-(5-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

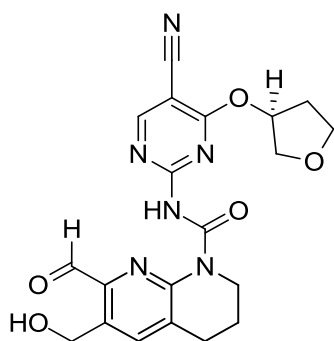


15

A partir del Intermediario 37P, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

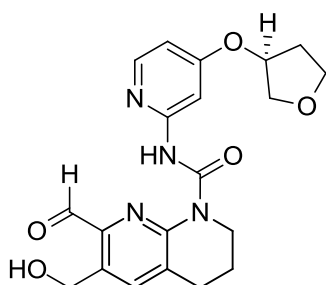
(UPLC-MS 3) t_R 0.82, 0.87; ESI-MS 434.2, 434.2 [M+H] $^+$.

- Ejemplo 70:** (*S*)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



5 (S)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 37Q, 76 mg, 0.13 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y agua (1 ml), se trató con HCl concentrado (0.5 ml) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC 1, columna 4EP) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 3) t_R 0.77, 0.79; ESI-MS 425.3, 425.3 [M+H]⁺.

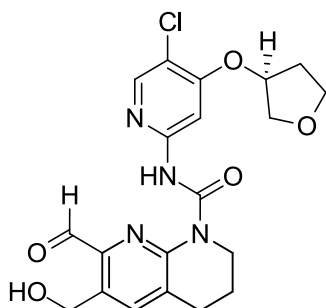
10 **Ejemplo 71: (S)-7-formil-6-(hidroximetil)-N-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



A partir del Intermediario 37R, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

(UPLC-MS 3) t_R 0,66; ESI-MS 399.2 [M + H]⁺.

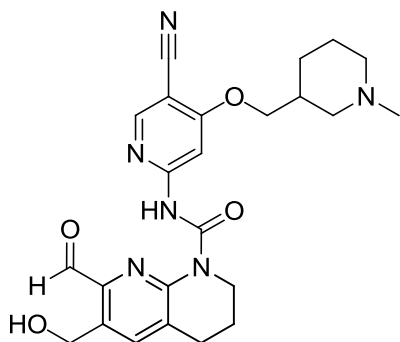
15 **Ejemplo 72: (S)-N-(5-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



A partir del Intermediario 37S, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

(UPLC-MS 3) t_R 0,91, 0,92, 0,99; ESI-MS 433.2, 433.2, 433.2 [M + H]⁺.

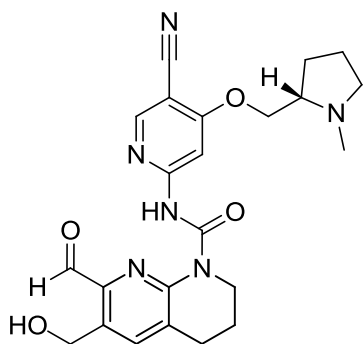
20 **Ejemplo 73: (racémico) N-(5-ciano-4-((1-metilpiperidin-3-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



A partir del Intermediario 37T, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

(UPLC-MS 3) t_R 0,63; ESI-MS 465.2 [M + H] +.

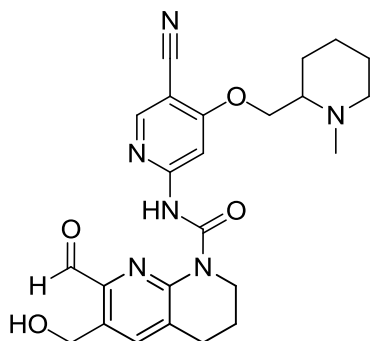
5 **Ejemplo 74: (S)-N-(5-ciano-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



A partir del Intermediario 37U, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

(UPLC-MS 3) t_R 0,60; ESI-MS 451.2 [M + H] +.

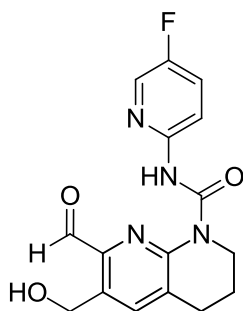
10 **Ejemplo 75: (racémico) N-(5-ciano-4-((1-metilpiperidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



A partir del Intermediario 37V, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

(UPLC-MS 3) t_R 0,63; ESI-MS 465.2 [M + H] +.

Ejemplo 76: N-(5-fluoropiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H) carboxamida.

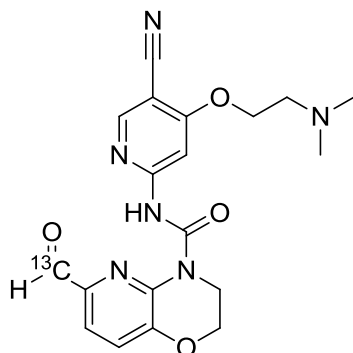


A partir del Intermediario 37W, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) indicó una mezcla de superposición parcial del compuesto del título (menor) y el anillo correspondiente de 5 miembros lactol (Mayor) en un ~ proporción de 1: 1,5 como se determina por integración de las señales a 13,56 y 13,10 ppm. δ Major: 13,10 (s, 1H), 8,27-8,32 (m, 1H), 8.7 hasta 8.15 (m, 1H), 7,71-7,80 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,82-4,93 (m, 1H), 3,83-4,05 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 1,84-1,99 (m, 2H); Menor: 13,56 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,32-8,38 (m, 1H), 8.7 a 8.15 (m, 1H) 8,01 (s, 1H), 7,71-7,80 (m, 1H), 5,51 (t, 1H), 4,82-4,93 (m, 2H), 3,83-4,05 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 1,84-1,99 (m, 2H).

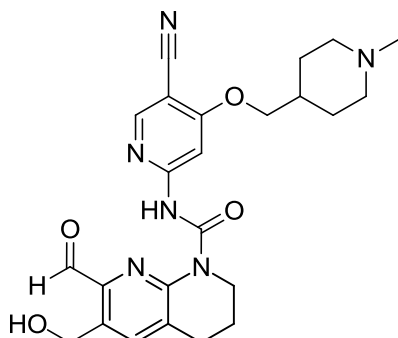
(UPLC-MS 3) t_R 0,83, 0,90; ESI-MS 331,1, 331,1 [M + H]⁺.

10 **Ejemplo 77: N-(5-ciano-4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-6-forma-¹³C-il-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida.**



Una solución de 6-(dimetoximet-¹³C-il) -3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-b] [1,4] oxazina (Intermediario 66, 20 mg) y carbonato de difenilo (30.4 mg, 0.142 mmol) en THF (1 ml) a -78° C se trató con LHMDs (1 M en THF, 0.14 ml, 0.14 mmol) y se agitó durante 2 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 35 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con 3x DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, heptenos / EtOAc 100: 0 a 0: 100) seguido mediante cromatografía de fase inversa (cartucho C18 de 4,3 g, TFA al 0,1% en agua / acetonitrilo 90:10 a 0 : 100) para proporcionar 6.2 mg de una mezcla de ~ 1: 0.7 6- (dimetoximet-¹³C-il) 2H-pirido [3,2-b] [1,4] oxazina-4(3H) carboxilato de fenilo y 6-forma-¹³C-il-2H-pirido [3,2-b] [1,4] oxazina-4(3H) carboxilato de fenilo. Una solución de este material y 6-amino-4-(2 (dimetilamino) etoxi) nicotinonitrilo (Intermediario 67, 7.8 mg, 0.038 mmol) en THF (0.5 ml) y el material a -78° C se trató con LHMDs (1 M en THF , 0.072 ml, 0.072 mmol) y se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4g, DCM/(DCM / (1 M NH₃ en MeOH) 9/1) 100: 0 a 0: 100) para proporcionar N-(5-ciano-4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-6-(dimetoximet-¹³C-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida. Este material se disolvió en THF (1 ml) y H₂O (0.4 ml), se trató con HCl concentrado (0.13 ml) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13.37 (s, 1H), 10.05 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 4.43 – 4.39 (m, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.27 – 4.22 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.38 (s, 6H). (UPLC-MS 3) t_R 0.63, ESI-MS 398.2, [M+H]⁺.

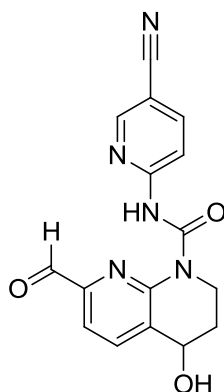
Ejemplo 78: N-(5-ciano-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



A partir del Intermediario 37X, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

5 (UPLC-MS 3) t_R 0,62, ESI-MS 465.2, [M + H] +.

Ejemplo 79: (racémico) N- (5-cianopiridin-2-il) -7-formil-4-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) carboxamida.

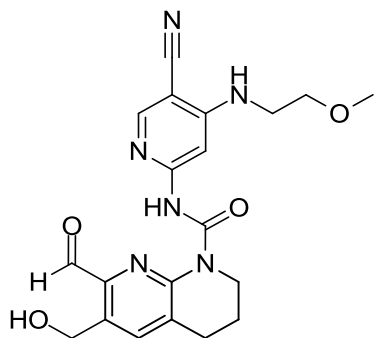


A partir del Intermediario 37Y, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.

10 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,88 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,81 (dd, 1H), 08/20 a 08/30 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,73 - 4,82 (m, 1H), 4,03 - 4,13 (m, 1H), 3,89 - 4,00 (m, 1H), 2,09 - 2,20 (m, 1H), 1,80 - 1,92 (m, 1H).

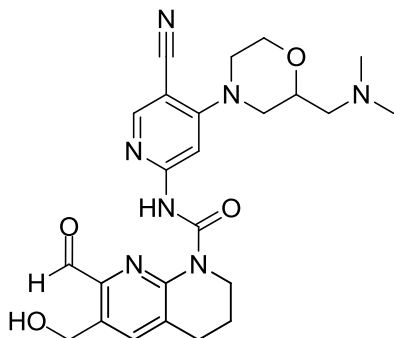
(UPLC-MS 3) t_R 0,81, ESI-MS 324.1, [M + H] +.

15 **Ejemplo 80:** N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



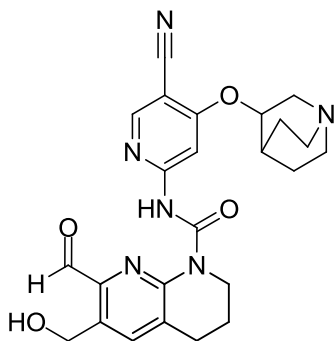
Una solución de 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 74, 3.10 g, 5.43 mmol) se trató en THF (40 ml) con H₂O (30 ml) seguido de la adición por goteo de HCl concentrado (10 ml) y se agitó durante 40 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ (evolución de gas) y después se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trató con EtOAc (25 ml) y se sometió a sonicación hasta obtener una suspensión blanca. Luego se añadió heptanos (25 ml) y la suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó con heptano y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) indicó una mezcla parcialmente traslapante del compuesto del título (Mayor) y el correspondiente lactol de anillo de 5 miembros (Mayor) en una proporción de ~1: 2.5 como se determinó por la integración de las señales a 13.52 y 13.01 ppm. δ Mayor: 13.01 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.16 (dd, 1H), 5.04 (dd, 1H), 4.92 – 4.85 (m, 1H), 4.01 – 3.87 (m, 2H), 3.56 – 3.50 (m, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 3.30 – 3.28 (m, 3H), 2.87 (t, 2H), 2.00 – 1.83 (m, 2H); Minor: 13.52 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 5.47 (t, 1H), 4.92 – 4.85 (m, 2H), 4.01 – 3.87 (m, 2H), 3.56 – 3.50 (m, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 3.30 – 3.28 (m, 3H), 2.96 (t, 2H), 2.00 – 1.83 (m, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 0.82, ESI-MS 411.2, [M+H]⁺.

Ejemplo 81: N-(5-ciano-4-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (racémico)



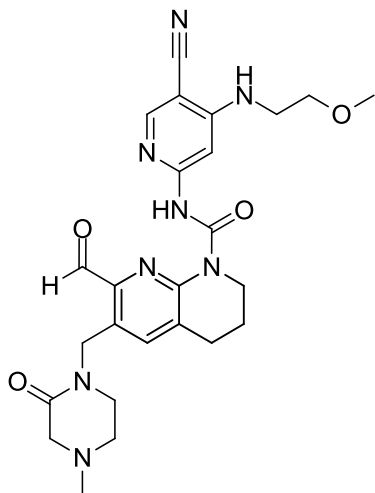
Se añadió ácido clorhídrico acuoso (3 M, 1 ml) a una solución de 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 76, 168 mg, 0.262 mmol) en THF (1.6 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h se añadió NaHCO₃ acuoso saturado, la mezcla se extrajo con DCM (3x), las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se sometió a ultrasonidos con EtOAc (2 ml) y hexanos (3 ml) y después se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 6) t_R 0.60 y 0.61, ESI-MS 480.3, [M+H]⁺.

Ejemplo 82: N-(5-ciano-4-(quinuclidin-3-iloxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (racémico).



5 Se añadió ácido clorhídrico acuoso (3 M, 1 ml) a una solución de 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-(quinuclidin-3-iloxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 78, 120 mg, 0.193 mmol) en THF (1.6 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 100 minutos se añadió NaHCO₃ acuoso saturado, la mezcla se extrajo con DCM (3x), las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se sometió a ultrasonidos con EtOAc (2 ml) y hexanos (2 ml) y después se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. (UPLC-MS 6) t_R 0.58 y 0.62, ESI-MS 463.3, [M+H]⁺.

Ejemplo 83: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



10 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,40 ml) a una solución de N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 80, 470 mg, 0.808 mmol) en THF (3 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente se añadió NaHCO₃ acuoso saturado, la mezcla se extrajo con DCM (3x), las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se sometió a ultrasonidos con EtOAc (6 ml) y pentano (6 ml) y luego se filtró. Luego el sólido blanco obtenido se disolvió en DCM (6 ml), se añadió EtOAc (3 ml), la solución se calentó, se selló y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 h. La filtración y el secado proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.43 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.96 (t, br, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 3.39 – 3.33 (m, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.93 – 2.86 (m, 2H), 2.61 – 2.56 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.95 – 1.85 (m, 2H). (UPLC-MS 6) t_R 0.70, ESI-MS 507.2, [M+H]⁺.

Las siguientes sales se prepararon a partir de la anterior forma de base libre de N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida por precipitación con los contraiones apropiados.

25 Malato con estequiometría 1: 1 (p.m. 640.66), p.f. (CCD) 181.1 °C (inicio): se añadió acetona (2 ml) a una mezcla de ácido málico (26.4 mg, 0.197 mmol) y N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il) metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H) -carboxamida (100 mg, 0.197 mmol) y la mezcla calentada en un minibloque con ciclos de calentamiento-enfriamiento de 55 a 5 °C durante 7 ciclos de repetición (tasa de

calentamiento: 1.5 °C / min, tasa de enfriamiento: 0.25 °C / min). El sólido blanco se recogió por centrifugación y se secó durante 18 h a 40°C para dar la sal del título.

5 Tartrato de estequiometría 1: 0,5 (MW 581,72), pf (DSC) 176,7 °C (inicio). Una solución de ácido tartárico (75,7 mg) en metanol (5 ml) se preparó a temperatura ambiente (0,1 M). A continuación, se añadió una porción del ácido 0,1 M tartárico en solución de acetona (2 ml) a una suspensión de N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (100 mg) en metanol (4 ml) y la mezcla se sometió a sonicación durante 1 minuto después se calentó a 55 °C con agitación durante 2 h. El sólido blanco se recogió por filtración, se lava 2 veces con metanol (2 ml), y se secó durante 18 horas a 40 °C al vacío para dar la sal del título.

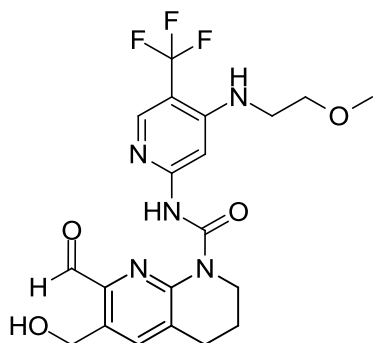
10 Tartrato con estequiometría 1: 1 (Peso molecular 656,66), punto de fusión (DSC) 169,9 °C (inicio): Una solución de ácido tartárico (75,7 mg) en acetona (5 ml) se preparó a temperatura ambiente (0,1 M). A continuación, se añadió una porción del ácido 0,1 M tartárico en solución de acetona (2 ml) a una suspensión de N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (100 mg) en metanol (4 ml) y la mezcla se sometió a sonicación durante 1 minuto después se calentó a 55 °C con agitación durante 2 h. El sólido blanco se recogió por filtración, se lava 2 veces con acetona (2 ml), y se secó durante 18 horas a 40 °C al vacío para dar la sal del título.

15 Citrato con estequiometría 1: 0,5 (Peso molecular 602,73), punto de fusión (DSC) 168,4 °C (inicio): Una solución de ácido cítrico (96,9 mg) en metanol (5 ml) se preparó a temperatura ambiente (0,1 M). A continuación, se añadió una porción del ácido cítrico 0,1 M en solución de metanol (2 ml) a una suspensión de N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (100 mg) en metanol (4 ml) y la mezcla se sometió a sonicación durante 1 minuto después se calentó a 55 °C con agitación durante 2 h. El sólido blanco se recogió por filtración, se lava 2 veces con acetona (2 ml), y se secó durante 18 horas a 40 °C al vacío para dar la sal del título.

20 Citrato con estequiometría 1: 1 (Peso molecular 698,70), punto de fusión (DSC) 168,8 °C (inicio) .: Una solución de ácido cítrico (96,9 mg) en acetona (5 ml) se preparó a temperatura ambiente (0,1 M). A continuación, se añadió una porción del ácido cítrico 0,1 M en solución de acetona (2 ml) a una suspensión de N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (100 mg) en acetona (4 ml) y la mezcla se sometió a sonicación durante 1 minuto después se calentó a 55 °C con agitación durante 2 h antes de enfriar lentamente a temperatura ambiente. El sólido blanco se recogió por filtración, se lava 2 veces con acetona (2 ml), y se secó durante 18 horas a 40 °C al vacío para dar la sal del título.

25 Alternativamente, N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (6,5 g, 12,83 mmol) se colocó en un reactor de 4-matriz de 500 ml. Se añadieron 49 ml de ácido acético glacial y la suspensión resultante se agitó a 23 ° C hasta que se obtuvo una mezcla clara. En un matraz separado, ácido 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxílico anhidro (2,59 g, 13,47 mmol, 1,05 equiv.) Se disolvió en 49 ml de ácido acético glacial a 50 °C hasta que se obtuvo una solución clara. A continuación se añadió esta solución a 23 °C para el N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida solución previamente preparada. Esta mezcla se agitó durante 30 min a 23 ° C y después se añadió gota a gota durante 1 hora a 192 ml de acetato de etilo se calentó a 75 ° C. La temperatura se mantuvo constante durante la adición. Al final de la adición, la temperatura de la mezcla se enfrió lentamente a 23 ° C y dejar 16 horas a esta temperatura bajo agitación suave. La suspensión se enfrió a 5-10 ° C y se filtró. La torta se lavó con 15 ml de acetato de etilo y 15 ml de acetona. La torta húmeda (ca 8,5 g) se transfirió en un matraz de 500 ml que contiene 192 ml de acetona seca. La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 24 h. La suspensión se filtró y la torta se lavó con 2 veces 15 ml de acetona seca después se secaron a 50 ° C bajo vacío durante varias horas para dar la sal del título.

45 **Ejemplo 84: 7-formil-6-(hidroximetil)-N-(4-((2-metoxietil)amino)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**

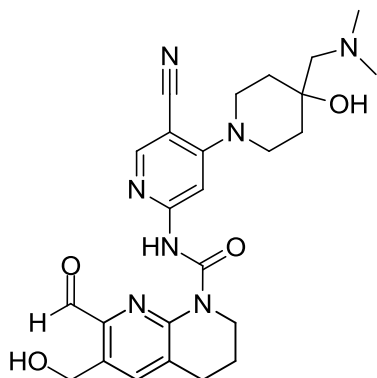


A partir del Intermediario 78A, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 82.

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d₆)? 60,44.

(UPLC-MS 6) t_R 0,88, ESI-MS 454.3, [M + H]⁺.

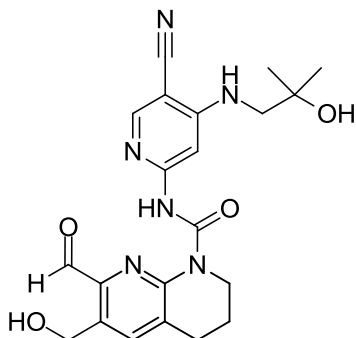
- 5 **Ejemplo 85:** N-(5-ciano-4-((dimetilamino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



A partir del Intermediario 78B, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 82.

(UPLC-MS 6) t_R 0,61, ESI-MS 494.4, [M + H]⁺.

- 10 **Ejemplo 86:** N-(5-ciano-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

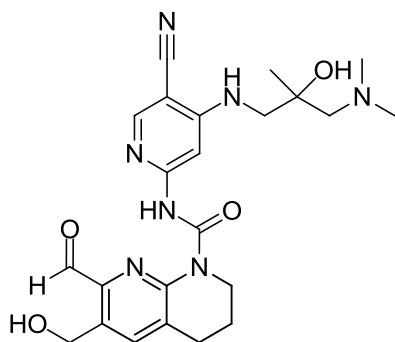


Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0.17 ml) a una solución de 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida

- 15 (Intermediario 78C, 30 mg, 0.051 mmol) en THF (1 ml) y agua (0.5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar

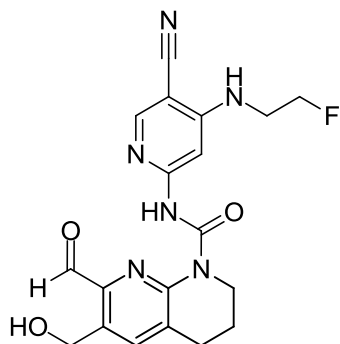
5 durante 1 h a temperatura ambiente se añadió ácido clorhídrico concentrado adicional (0.17 ml) y la agitación continuó durante otras 4.5 h. Luego se añadió NaHCO₃ acuoso saturado, la mezcla se extrajo con DCM (2x), las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (RP 2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (UPLC-MS 6) t_R 0.78, ESI-MS 425.3, [M+H]⁺.

Ejemplo 87: N-(5-ciano-4-((3-(dimetilamino)-2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (racémico).



10 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0.17 ml) a una solución de 6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((3-(dimetilamino)-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 78D, 33 mg, 0.053 mmol) en THF (1 ml) y agua (0.5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente luego se añadió NaHCO₃ acuoso saturado, la mezcla se extrajo con DCM (2x), las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se trituró con Et₂O para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS 6) t_R 0.78, ESI-MS 425.3, [M+H]⁺.

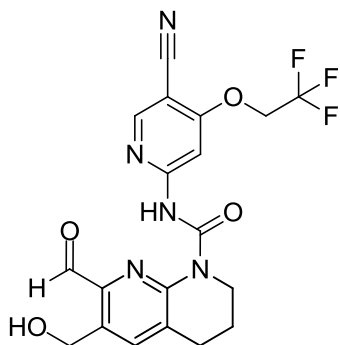
15 **Ejemplo 88:** N-(5-ciano-4-((2-fluoroetil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



A partir del Intermediario 78E, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 87.

(UPLC-MS 6) t_R 0,80, ESI-MS 399.2, [M + H]⁺.

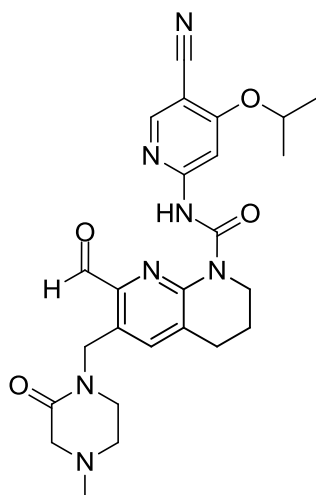
20 **Ejemplo 89:** N-(5-ciano-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



A partir del Intermediario 78F, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 87.

(UPLC-MS 6) t_R 0,98 y 1,03 ESI-MS 436.2, $[M + H]^+$.

5 **Ejemplo 92: N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



10 El ácido clorhídrico concentrado (0,15 ml) se añadió a una solución de N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 95, 188 mg, 0,301 mmol) en THF (1,1 ml) y agua (0,4 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente la reacción se asessed ser completado por HPLC / MS y NaHCO_3 acuoso saturado se añadió, la mezcla se extrajo con DCM (3x), las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo en bruto se sometió a ultrasonidos con EtOAc (6 ml) y pentano (6 ml) y después se filtró. El sólido blanco obtenido se calentó entonces y se sometió a ultrasonidos con EtOAc (3 ml). La filtración de la suspensión enfriada y el secado dio el compuesto del título como un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,78 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,83 (septeto, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,30 a 3,25 (m, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,94-2,90 (m, 2H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,36 (d, 6H).

(UPLC-MS 6) registrados en MeOH, t_R 0,83 y 0,88, ESI-MS 492.3 y 534.3, $[M + H]^+$ y $[M + \text{MeOH} + H]^+$.

20 Las siguientes sales se preparan a partir de la forma de base libre por encima de N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida por precipitación con los contraiones apropiados.

25 sal tartrato con estequiometría 1: 1 (peso molecular 641,63): Una solución de L - (+) - tartárico en acetona (0,1 M, 2,03 ml, 0,203 mmol) se añadió a una suspensión de N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (100 mg, 0,203 mmol) en acetona (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 55 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 3 h y se enfrió

lentamente a temperatura ambiente. El precipitado blanco que se formó se lavó con acetona y se secó para dar el compuesto del título.

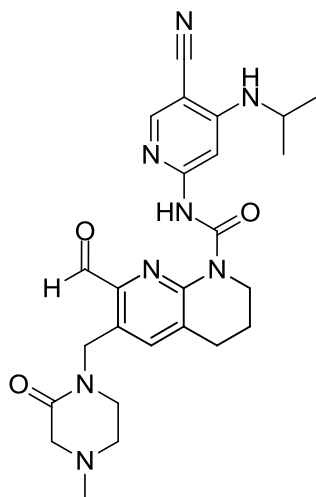
5 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 13,80 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,86 (septeto, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,31 hasta 3,26 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,96-2,91 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,40 (d, 6H).

10 Sal de tosilato con estequiometría 1: 1 (peso molecular 663,75): Una solución de ácido tósico en acetona (0,1 M, 2,03 ml, 0,203 mmol) se añadió a una suspensión de N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (100 mg, 0,203 mmol) en acetona (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 55 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 3 h y se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La solución se dejó reposar abierta al aire durante 18 h y la precipitado que se formó se lavó con acetona y se secó para dar el título compound. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 13,81 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,86 (septeto, 1H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,58-3,53 (br, m, 2H), 3,41 (br, s, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,91 (br, s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,41 (d, 6H).

15 sal de citrato con estequiometría 1: 1 (peso molecular 683,68): Una solución de ácido cítrico en acetona se añadió a una suspensión de (0,1 M, 0,203 mmol, 2,03 ml,) N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (100 mg, 0,203 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó con un baño a 65 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 10 min y se enfrió lentamente a 5 °C. Se recogió el precipitado blanco que se formó, se añadieron acetona (5 ml) y EtOH (1 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a 5 °C, se filtró y se secó para dar el compuesto del título.

20 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 13,82 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,86 (septeto, 1H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,33-3,28 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,97-2,93 (m, 2H), 2,74 (d, 2H), 2,72-2,67 (m, 2H), 2,65 (d, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,40 (d, 6H).

25 **Ejemplo 95: N-(5-ciano-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**

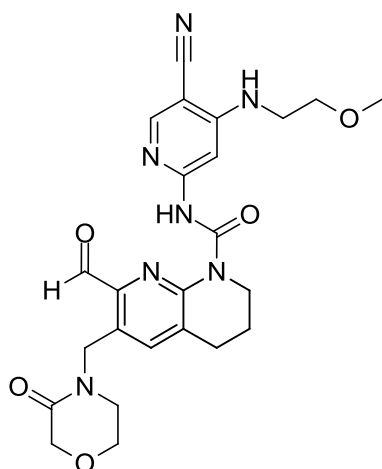


A partir del Intermediario 80A, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 92.

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,45 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,97-4,92 (m, 2H), 4,76 (septeto, 1H), 3,25 a 3,21 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,20 (d, 6H).

(UPLC-MS 6) tR 0,81, ESI-MS 491.4, [M + H] +.

Ejemplo 98: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-oxomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

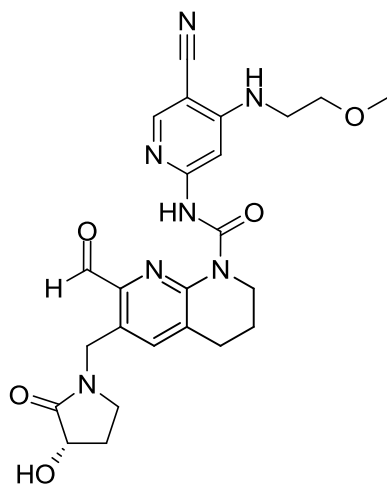


A partir del Intermediario 80B, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 92.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,59 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,98 (t, br, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,45-3,31 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,97-2,93 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H).

(UPLC-MS 6) tR 0,88, ESI-MS 494.2, [M + H]⁺.

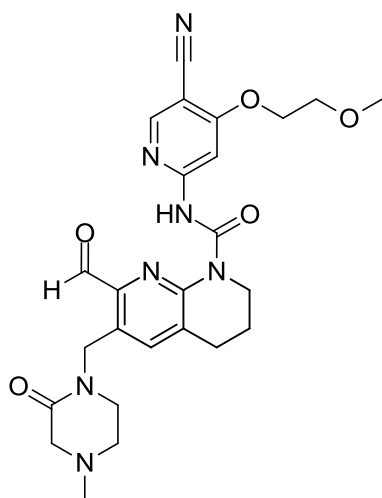
Ejemplo 100: (S)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



10 ácido clorhídrico concentrado (0,66 ml) se añadió a una solución de (S)-6-((3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (80C Intermediario, 525 mg, 0,803 mmol) en THF (10 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 h a temperatura ambiente saturado NaHCO₃ acuoso se añadió, la mezcla se extrajo con DCM (3x), las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se sometió a ultrasonidos con EtOAc (6 ml) y pentano (6 ml) y después se filtró. El sólido blanco obtenido se calentó entonces y se agitó con EtOAc (7 ml) y DCM (3 ml) durante 30 minutos. La mezcla se enfrió, heptano (10 ml) y la suspensión se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

(UPLC-MS 7) registrada en MeOH, tR 0,69 y 0,78, ESI-MS 494.3, [M + H]⁺ y 526,3 [M + MeOH + H]⁺.

20 **Ejemplo 101: N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



Se añadió ácido clorhídrico (4 M, 8,6 ml) a una solución de N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 107, 950 mg, 1,72 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente saturado NaHCO₃ acuoso se añadió, la mezcla se extrajo con DCM (3x), las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se agitó con EtOAc durante 20 minutos, después se diluyó con heptano y después se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,83 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,38-4,32 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,29 a 3,23 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,98-1,92 (m, 2H).

(UPLC-MS 6) tR 0,81 min, ESI-MS 508,2, [M + H]⁺.

Las siguientes sales se preparan a partir de la forma de base libre por encima de N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida por precipitación con los contraiones apropiados.

15 Malato con estequiometría 1: 1 (peso molecular 641,63): Una solución de ácido L-málico (39,6 mg, 0,296 mmol) en acetona (3 ml) se añadió gota a gota a una solución de N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (150 mg, 0,296 mmol) en acetona (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla después se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla enfriada se dejó abierto a la atmósfera hasta que el volumen reducido a 3 ml luego selló y se dejó 18 horas a 4 °C. Después, el sólido se recogió por filtración, se lavó con Et₂O, y se secó durante 18 horas a 40 °C al vacío para dar la sal del título como un sólido beige.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,78 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,33-4,26 (m, 2H), 4,20 (t, 1H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,26 hasta 3,22 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,63-2,51 (m, 3H), 2,42-2,36 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,96-1,88 (m, 2H).

25 Tosilato con estequiometría 1:1 (mw 679,75): Se añadió una solución de ácido para-tolueno sulfónico (49,1 mg, 0,258 mmol) en acetona (3 ml) gota a gota a una solución de N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (131 mg, 0,258 mmol) en diclorometano (5 ml) a la temperatura ambiente. Después de la adición era completa diclorometano adicional (3 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El sólido blanco se recogió por filtración, lavado con acetona, y se secó durante 18 horas a 40 °C al vacío para dar la sal del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,78 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,36-4,30 (m, 2H), 4,00-3,95 (m, 3H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,53-3,48 (s, br, 2H), 3,34-3,23 (m, 8H), 2,92-2,85 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 2H).

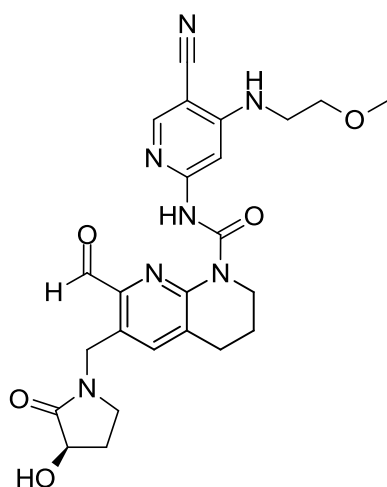
35 Tartrato con estequiometría 1: 1 (peso molecular 657,63): Una solución de L - (+) - tartárico (44 mg, 0,296 mmol) en acetona (5 ml) se añadió a una suspensión de N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (150 mg, 0,296 mmol) en acetona (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min, se decantó para eliminar una pequeña cantidad de material insoluble y se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se secó a vacío a 50 °C para dar el compuesto del título como un sólido beige.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,78 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,33-4,26 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,27 hasta 3,23 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,63-2,59 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 2H).

- 5 sal de citrato con estequiometría 1: 1 (peso molecular 699,68): Una solución de ácido cítrico (0,1 M, 1,97 ml, 0,197 mmol) se añadió a una suspensión de N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (100 mg, 0,197 mmol) en acetona (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 55 °C durante 3 h, se enfrió lentamente a temperatura ambiente, el precipitado blanco se recogió por filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título.

- 10 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 13,84 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,38-4,32 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,31 hasta 3,25 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,74 (d, 2H), 2,73-2,68 (m, 2H), 2,65 (d, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 2H) .

Ejemplo 105: (R)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

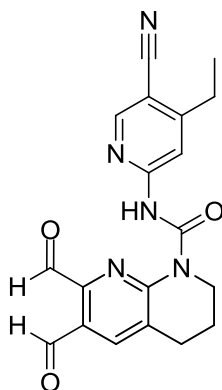


- 15 A partir del Intermediario 80F, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 100.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,49 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,99 (t, 1H), 5,60 (d, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,25 a 4,19 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,65-3,14 (m, 6H), 3,30 (s, 3H) , 2,98-2,92 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H).

(UPLC-MS 6) tR 0,79 min, ESI-MS 494,3, [M + H] +.

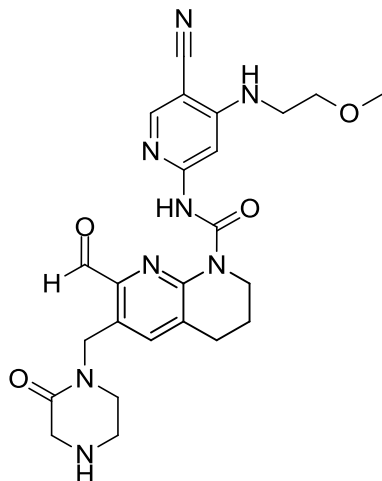
- 20 **Ejemplo 106: N-(5-ciano-4-etilpiridin-2-il)-6,7-diformil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H) carboxamida.**



El ácido clorhídrico concentrado (0,10 ml) se añadió a una solución de N-(5-ciano-4-etilpiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 110, 50 mg, 0,122 mmol) en THF (4 ml) y agua

(0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h ácido adicional clorhídrico concentrado (0,10 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Bicarbonato sódico saturado acuoso se añadió, la mezcla se extrajo con DCM (2x), las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido beige. (UPLC-MS 6) tR 1,13 min, ESI-MS 364.2, [M + H]⁺.

5 **Ejemplo 110: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida clorhidrato.**

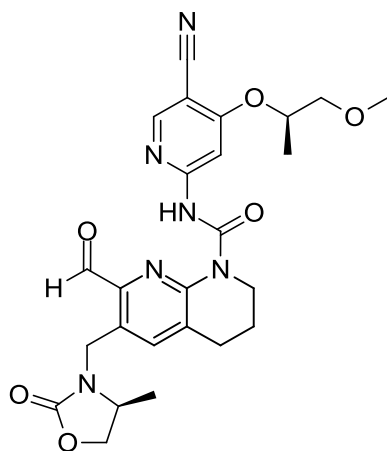


10 El ácido clorhídrico concentrado (0,31 ml) se añadió a una solución de N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 121, 250 mg, 0,371 mmol) en THF (10 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente se evaporó la mezcla de reacción. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (RP 2) para dar el compuesto del título.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,65 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,78 (s, br, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,05 (t, br, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,57-3,36 (m, 8H), 3,29 (s, 3H), 2,98-2,90 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H).

(UPLC-MS 7) tR 0,63 min, ESI-MS 493.4, [M + H]⁺.

Ejemplo 115: N-(5-ciano-4-(((R)-1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(((S)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

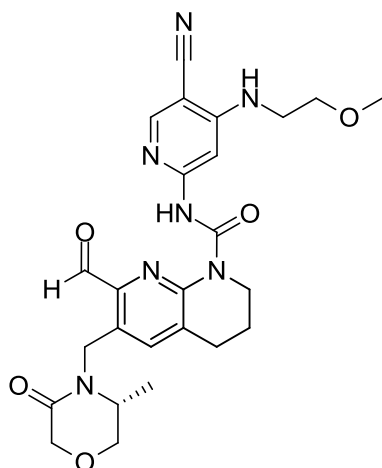


20 A partir del Intermediario 147, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 92. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (12 g columna RediSep®) eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂ a 10% de MeOH en CH₂Cl₂. El compuesto del título se obtuvo como una espuma de color amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,83 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,77 (dd, 2H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,98-2,93 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,35 (d, 3H), 1,16 (d, 3H).

(UPLC-MS 6) tR 1,07 min, ESI-MS 509.3, [M + H]⁺.

- 5 **Ejemplo 118: (R)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-metil-5-oxomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**

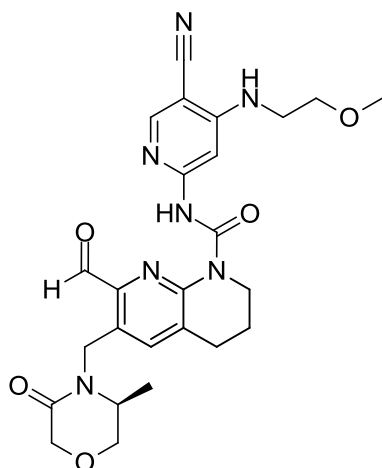


A partir del Intermediario 80G, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del ejemplo 92. Se obtuvo el compuesto del título directamente como un sólido blanco.

- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,51 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,99 (t, br, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,99-3,94 (m, 2H), 3,89 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,99 - 2,92 (m, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

(UPLC-MS 7) tR 0,94 min, ESI-MS 508.4, [M + H]⁺.

- 15 **Ejemplo 120: (S)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-metil-5-oxomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



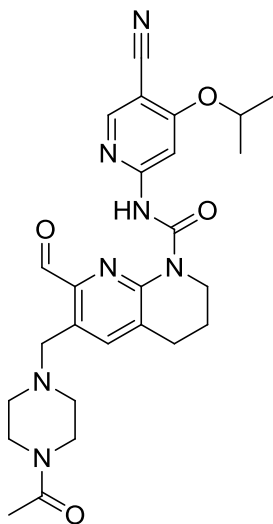
A partir del Intermediario 80H, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 92. El residuo bruto se purificó por cromatografía en fase normal: columna de sílice RediSep®, eluyendo con un gradiente de heptano a EtOAc. fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron y se trituro con EtOAc para dar el título como un sólido blanco.

20

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,50 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,98 (t, br, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,99-3,94 (m, 2H), 3,89 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,99 - 2,92 (m, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

(UPLC-MS 7) t_R 0,94 min, ESI-MS 508.4, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

- 5 **Ejemplo 134: 6-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**

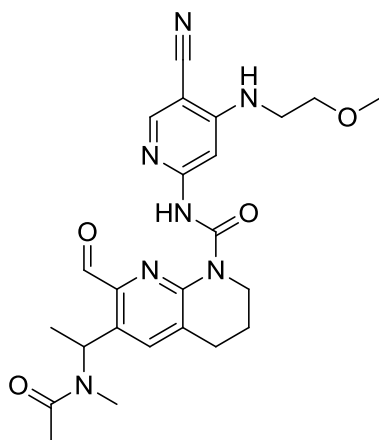


- 10 A partir del Intermediario 179, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 92. El producto bruto se sometió a sonicación en una mezcla de acetato de etilo y n-hexano (1: 1), el residuo se filtró, se lavó con n-hexano adicional y se seca, produciendo el compuesto del título como un sólido blanco.

(UPLC-MS 3) t_R 0,89 min; ESI-MS 506.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 13,88 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,13 a 4,7 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,49-3,45 (m, 2H), 2,97 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,11 a 2,3 (m, 5H), 1,45 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H).

- 15 **Ejemplo 135: (racémico) N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-(N-metilacetamido)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**

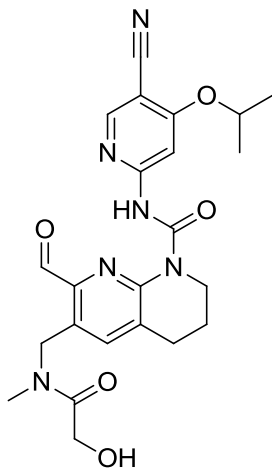


- 20 A partir del Intermediario 180, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 92. El material bruto se purificó por suspensión en EtOAc, de agitar durante 2 h, después se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro.

(UPLC-MS 3) t_R 0,89 min; ESI-MS 480.2 [M + H] +.

1H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) (indica una mezcla de superposición de rotámeros del compuesto del título en una mezcla aproximada de 0,7: 0,3) δ 13,51 (s, 0,3H), 13,43 (s, 0,7H), 10,12 (s, 0,7H), 10,04 (s, 0,3H), 8,29 (s, 0,3H), 8,28 (s, 0,7H), 7,92 (s, 0,3H), 7,89 (s, 0,7H), 7,53 (s, 1H), 7,03 (t, 0,3H), 6,99 (t, 0,7H), 6,29 a 6,20 (m, 0,7H), 5,96-5,88 (m, 0,3H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,89 (s, 2,1H), 2,68 (s, 0,9H), 2,10 (s, 0,9 H), 2,02-1,89 (m, 4.1H), 1,53 (d, 0,9H), 1,44 (d, 2,1H).

Ejemplo 141: N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((2-hidroxi-N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

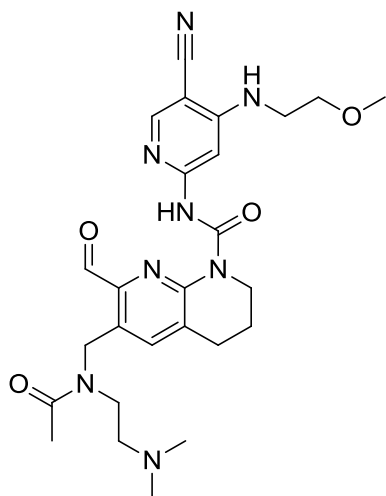


10 A una solución de 2-(((8-((5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)carbamoil)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)(metil)amino)-2-oxoetil de etilo (Intermediario 195, 378 mg, 0,682 mmol) se añadió en THF (1,7 ml) y agua (1,7 ml) 37% de HCl acuoso (1,12 ml, 13,64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 9,5 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se

15 disuelve en DMF, se filtró para eliminar las impurezas insolubles y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua (RP 5, H₂O / MeCN 95:05 a 00: 100 en 20 min). Se recogieron las fracciones que contienen el producto, se concentró, se diluyó con agua y se basificó con NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM (2x), se seca con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El rojizo sólido resultante se trituró en MeCN, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

20 (UPLC-MS 3) t_R 0,72 min; ESI-MS 469.0 [M + H] +.

Ejemplo 143: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((N-(2-(dimetilamino)etil)acetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



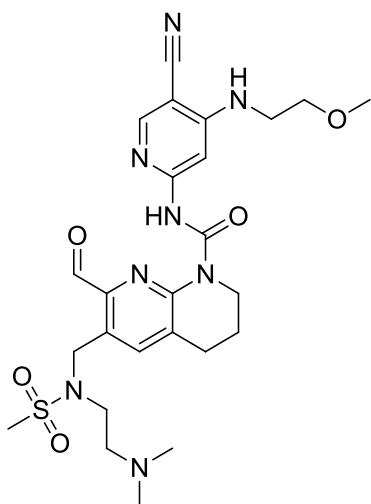
A partir del Intermediario 197A, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 92. El producto bruto se suspendió en éter diisopropílico, se sometió a sonicación durante 5 min, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

5 (UPLC-MS 3) tR 0,68 min; ESI-MS 523.3 [M + H] +.

1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) (indica una mezcla de superposición de rotámeros del compuesto del título en una mezcla aproximada de 0,7: 0,3) δ 13,54 (s, 0,7H), 13,52 (s, 0,3H), 10,07 (s, 0,7H), 10,06 (s, 0,3H), 8,29 (s, 1H), 7,69 (s, 0,3H), 7,57 (s, 0,7H), 7,54 (s, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 4,97 (s, 0,6H), 4,87 (s, 1,4H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,43-3,36 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,97 (t, 0,6H), 2,93 (t, 1,4H), 2,38 (t, 1,4H), 2,30 (t, 0,6H), 2,19 a 2,8 (m, 8.1H), 1,97-1,90 (m, 2.9H).

10

Ejemplo 144: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((N-(2-(dimetilamino)etil)metilsulfonamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



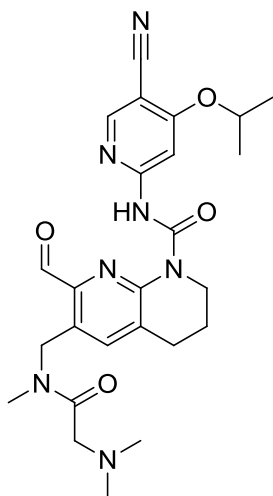
15 A partir del Intermediario 200, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 92. El material bruto se disolvió en Et₂O y se precipitó mediante evaporación lenta del disolvente. El sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

(UPLC-MS 3) tR 0,73 min, ESI-MS 559.3 [M + H] +.

1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ 13,54 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,01-3,96 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,31 a 3,25 (m, 5H), 3,11 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,99-1,92 (m, 2H).

20

Ejemplo 145: N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-metilacetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

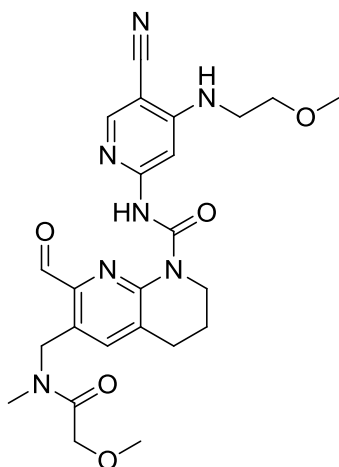


5 A partir del Intermediario 202, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 92. El residuo bruto se aisló en forma de una sal de HCl después de la cristalización a partir de diisopropil éter y DCM. Para liberar la base del sólido se extrajo a partir acuoso saturada de Na₂CO₃ y DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y los disolventes se concentraron. El producto se disolvió en DCM, Et₂O y n-hexano y se precipitó mediante evaporación lenta de los disolventes. El sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

10 (UPLC-MS 3) tR 0,86 min, ESI-MS 494.4 [M + H]⁺.

15 1H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) (indica una mezcla de superposición de rotámeros del compuesto del título en una mezcla aproximada de 0,7: 0,3) δ 13,85 (s, 0,3H), 13,84 (s, 0,7H), 10,10 (s, 0,7H), 10,08 (s, 0,3H), 8,59 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57 (s, 0,3H), 7,54 (s, 0,7H), 5,07 (s, 0,6H), 4,88-4,81 (m, 2,4H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,20 (s, 1,4H), 3,06 (s, 2,1H), 3,04 (s, 0,6H), 2,98 (t, 0,6H), 2,93 (t, 1,4H), 2,82 (s, 0,9H), 2,24 (s, 4,2 h), 2,13 (s, 1,8 H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,40 (d, 6H).

Ejemplo 148: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-metoxi-N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



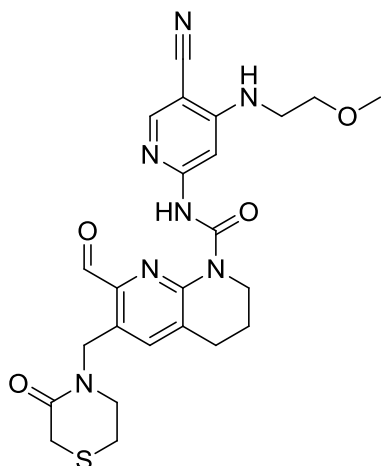
20 A partir del Intermediario 206, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 92. El producto bruto se disolvió en DCM y Et₂O y se precipitó mediante evaporación lenta de los disolventes. El sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido rosado.

(UPLC-MS 3) tR 0,89 min, ESI-MS 496.3 [M + H]⁺.

1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) (indica una mezcla de superposición de rotámeros del compuesto del título en una mezcla aproximada de 0,7: 0,3) δ 13,52 (s, 0,7H), 13,51 (s, 0,3H), 10,07 (s, 0,7H), 10,04 (s, 0,3H), 8,28 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 4,89 (s, 0,6 H), 4,87 (s, 1,4H), 4,25 (s, 1,4H), 4,08 (s, 0,6H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,36-3,32 (m, 6H), 3,00-2,91 (m, 4.1H), 2,83 (s, 0,9H), 1,98-1,91 (m, 2H).

5

Ejemplo 149: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-oxotiomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



A partir del Intermediario 207, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 92. El material bruto se disolvió en DCM y Et₂O y se precipitó mediante evaporación lenta de los disolventes. El sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color rosa.

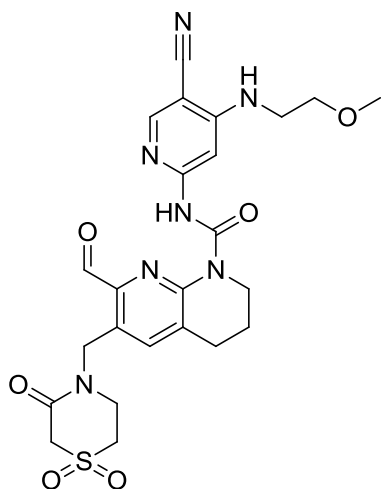
10

(UPLC-MS 3) tR 0,95 min, ESI-MS 510.4 [M + H]⁺.

1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ 13,51 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,01 (t, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,42-3,37 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,97-2,87 (m, 4H), 1,98-1,91 (m, 2H).

15

Ejemplo 150: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((1,1-dioxido-3-oxotiomorfolino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



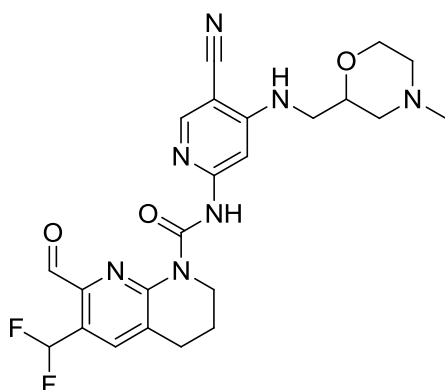
A partir del Intermediario 213, reaccionó de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 92. El producto se suspendió y se sometió a sonicación en Et₂O. El sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

20

(UPLC-MS 3) tR 0,85 min, ESI-MS 542.3 [M + H] +.

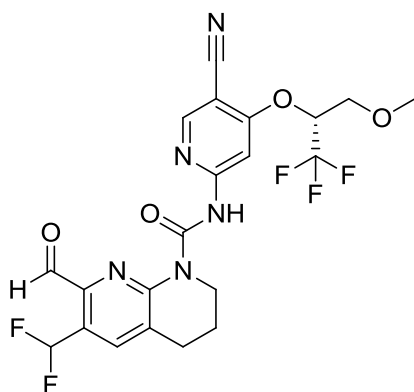
¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,56 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,08 (t, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,7 a 4,1 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,99 (t, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 2H).

- 5 **Ejemplo 161: (racémico) N-(5-ciano-4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



- 10 Se añadió ácido clorhídrico (4 M, 3,5 ml) a una solución de (racémico) N-(5-ciano-4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 232B, 55 mg, 0,103 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, sat. aq. Se añadió NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se trituró y se sometió a sonicación con DCM para dar el compuesto del título. (UPLC-MS 3) tR 0,79 min; MS m / z [M + H] + 486,4.

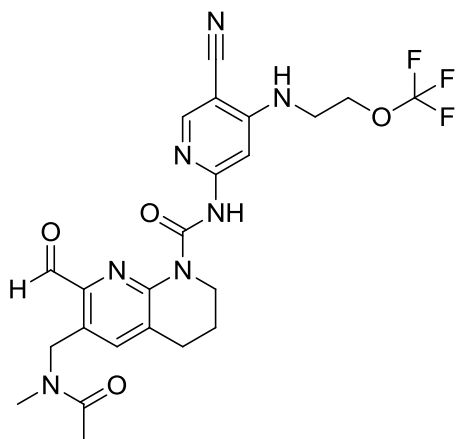
- 15 **Ejemplo 173: (R)-N-(5-ciano-4-((1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



A partir del Intermediario 232N, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 161. El sólido bruto se trituró con Et₂O, después se filtró para dar el compuesto del título.

(UPLC-MS 3) tR 1,25 min; MS m / z [M + H] + 500,3.

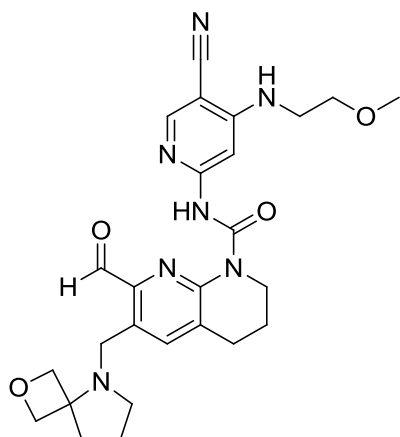
- 20 **Ejemplo 188: N-(5-ciano-4-((2-(trifluorometoxi)etil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



A partir del Intermediario 233I, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 161. El material en bruto se suspendió en EtOAc y se calentó a 75 °C durante 20 min después se enfrió y se filtró para proporcionar el compuesto del título.

5 (UPLC-MS 3) tR 1,01 min; MS m / z [M + H] + 520.

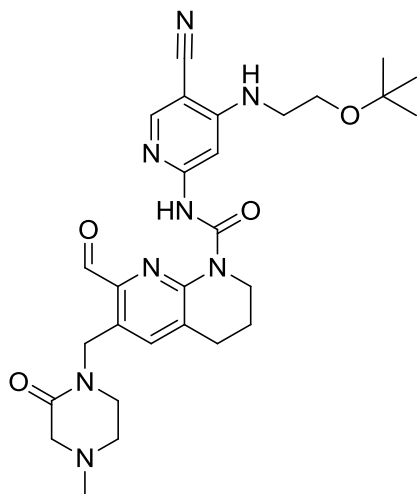
Ejemplo 193: 6-(2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-ilmetil)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



10 A partir del Intermediario 120B, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del ejemplo 161. Se obtuvo el compuesto del título directamente.

(UPLC-MS 3) tR 0,84 min; MS m / z [M + H] + 506.

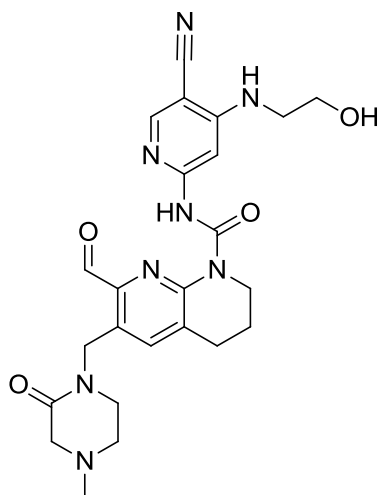
Ejemplo 196: N-(4-((2-(tert-butoxi)etil)amino)-5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



Se añadió ácido clorhídrico (4 M, 10,9 ml) a una solución de N-(4-((2-(tert-butoxi)etil)amino)-5-cianopiridin-2-il)-7-
 (dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (120C
 Intermediario , 1,3 g, 2,19 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h a
 5 temperatura ambiente, sat. aq. Se añadió NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas
 combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se trituró con Et₂O para
 dar el compuesto del título como un sólido blanco.

(UPLC-MS 3) tR 0,90 min; MS m / z [M + H] + 549.

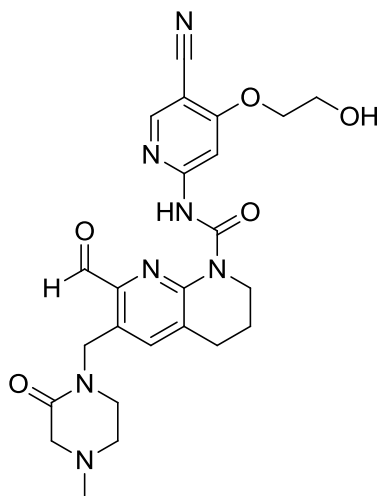
10 **Ejemplo 197: N-(5-ciano-4-(2-hidroxi)etil)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-
 dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



Una solución de N-(4-((2-(tert-butoxi)etil)amino)-5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-
 dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Ejemplo 196, 1,11 g, 2,02 mmol) en DCM (10 ml) se trató con CF₃CO₂H
 (1,56 ml, 20,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h. La reacción se inactivó mediante la adición de
 15 solución saturada de Na₂CO₃. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La fase acuoso se extrajo con DCM (x2)
 y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El sólido se disolvió en una cantidad
 mínima de DCM con una gota de MeOH, después se añadió Et₂O para dar un precipitado que se filtró. El sólido se
 trituró con Et₂O y se filtró para proporcionar el compuesto del título.

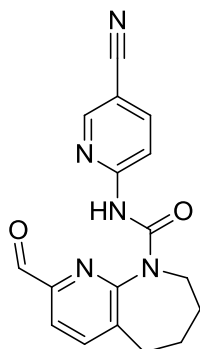
(UPLC-MS 3) tR 0,56 min; MS m / z [M + H] + 493.

20 **Ejemplo 199: N-(5-ciano-4-(2-hidroxi)etil)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-
 dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



A partir del Intermediario 235G, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 161. El material en bruto se suspendió en EtOAc, se agitó a 85 °C por 30 min después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS 3) tR 0,63 min; MS m / z [M + H] + 494.

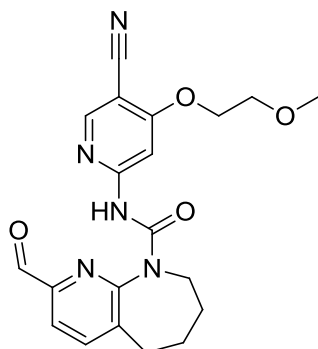
5 **Ejemplo 201: N- (5-cianopiridin-2-il) -2-formil-7,8-dihidro-5H-pirido [2,3-b] azepina-9 (6H) carboxamida**



10 El ácido clorhídrico concentrado (0,65 ml) se añadió a una solución de N- (5-cianopiridin-2-il) -2- (dimetoximetil) -7,8-dihidro-5H-pirido [2,3-b] azepina-9 (6H) carboxamida (Intermediario 236, 29 mg, 0,079 mmol) en THF (0,9 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, sat. aq. Se añadió NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se trituró con Et₂O para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,00 (br s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). (UPLC-MS 6) tR 0,93 min, ESI-MS 322.1 [M + H] +.

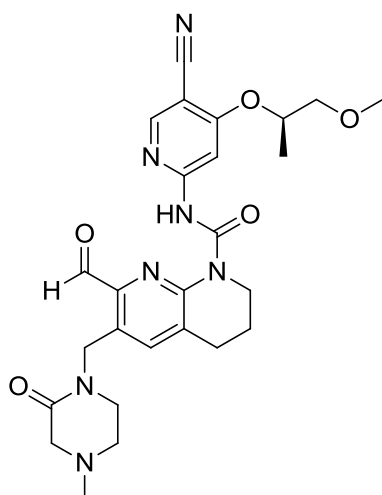
15 **Ejemplo 202: N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-2-formil-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida**



A partir de los Intermediarios 108 y 237, se unen y se desprotegen de una manera análoga al Intermediario 236 y el Ejemplo 201. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (br s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,84-3,64 (br m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). (UPLC-MS 6) tR 0,97 min, ESI-MS 396.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 205: (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



10 A partir de los Intermediarios 145 y 81, acoplados en una forma análoga al Intermediario 236, pero usando DMF en lugar de THF, y se desprotege de manera análoga a la del ejemplo 201. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,84 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).

(UPLC-MS 6) tR 0,82 min, ESI-MS 522.2 [M + H]⁺.

Las siguientes sales se preparan a partir de la forma de base libre por encima de (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida por precipitación con los contraiones apropiados.

20 Tartrato con estequiometría 1: 1 (peso molecular 671,66): Una solución de L - (+) - tartárico en acetona (0,1 M, 2,0 ml, 0,200 mmol) se añadió a una suspensión de (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (103 mg, 0,197 mmol) en acetona (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 55 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 2,5 h con sonicación y después se enfrió lentamente a 5 °C. El precipitado que se formó se recogió por filtración y se secó a vacío a 40 °C para dar el compuesto del título.

25

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,83 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).

5 Tosilato con estequiometría 1: 1 (peso molecular 693,78): Una solución de ácido tósico en acetona (0,1 M, 2,0 ml, 0,200 mmol) se añadió a una suspensión de (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (100 mg, 0,192 mmol) en acetona (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 55 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 2,5 h con sonicación y después se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Después de permanecer 18 horas a 5 °C n-hexano (6 ml) se añadió, el sólido se recogió por filtración y después se secó a vacío para dar el compuesto del título.

10 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,80 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,36 (br, m, 5H), 3,32 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).

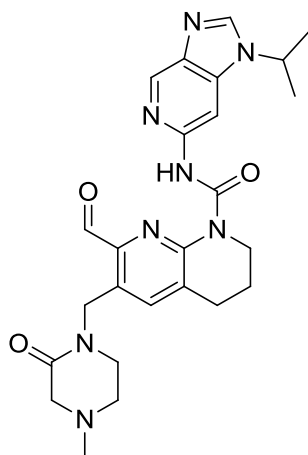
15 Citrato con estequiometría 1: 1 (peso molecular 713,71): Una solución de ácido cítrico en acetona (0,1 M, 2,0 ml, 0,200 mmol) se añadió a una suspensión de (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (100 mg, 0,192 mmol) en acetona (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 55 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 2,5 h con sonicación y después se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Después de permanecer 18 horas a 5 °C se recogió el sólido por filtración, se lavó con acetona y después se secó a vacío para dar el compuesto del título.

20 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,81 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,73 (d, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,64 (d, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).

25 Malate con estequiometría 1: 1 (peso molecular 655,58): Una solución de ácido L-málico en acetona (0,1 M, 2,0 ml, 0,200 mmol) se añadió a una suspensión de (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (100 mg, 0,192 mmol) en acetona (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 55 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 2,25 h con sonicación y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió n-hexano (6 ml), el sólido se recogió por filtración y después se secó a vacío para dar el compuesto del título.

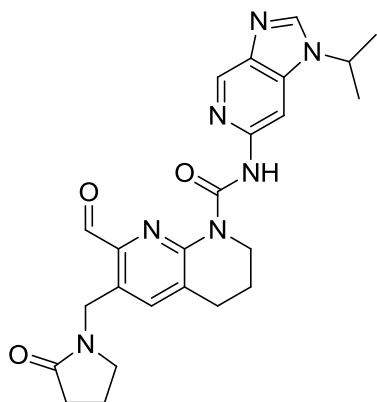
30 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,84 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).

Ejemplo 216: 7-formil-N-(1-isopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida



35 A partir de los Intermediarios 253 y 254, se unen y se desprotegen de una manera análoga al Intermediario 37 y en el Ejemplo 201. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige.

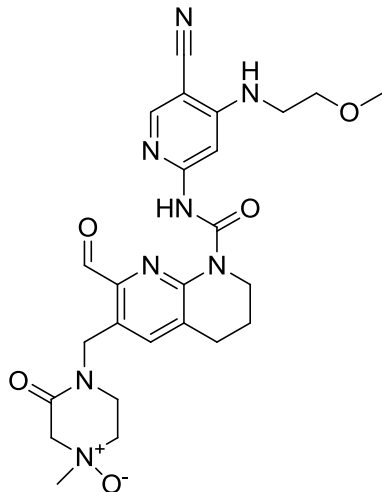
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,45 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,53 (d, 6H). (UPLC-MS 6) tR 0,64 min, ESI-MS 491.3 [M + H]⁺.

Ejemplo 220: 7-formil-N-(1-isopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida

5 A partir de los Intermediarios 262 y 254, se unen y se desprotegen de una manera análoga al Intermediario 37 y en el Ejemplo 201. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,46 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,90-2,01 (m, 4H), 1,53 (d, 6H). (UPLC-MS 6) tR 0,80 min, ESI-MS 462.3 [M + H]⁺.

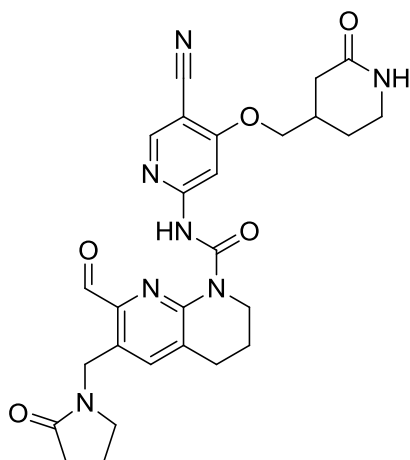
10 **Ejemplo 222: 4-((8-((5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)carbamoil)-2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-1-metil-3-oxopiperazina-1-óxido**



15 Se añadió ácido 3-Clorobenzoperoxónico (9,3 mg, 0,041 mmol) a una solución de N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Ejemplo 83, 20 mg, 0,039 mmol) en CHCl_3 (0,1 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 20 min, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lava con sat. aq. NaHCO_3 . La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se trituró con Et_2O para dar el compuesto del título como un sólido de color morado claro.

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,50 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,99 (m, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,90-4,03 (m, 3H), 3,79 (m, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,24-3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 1,94 (m, 2H). (UPLC-MS 6) tR 0,67 min, ESI-MS 523.3 [M + H]⁺.

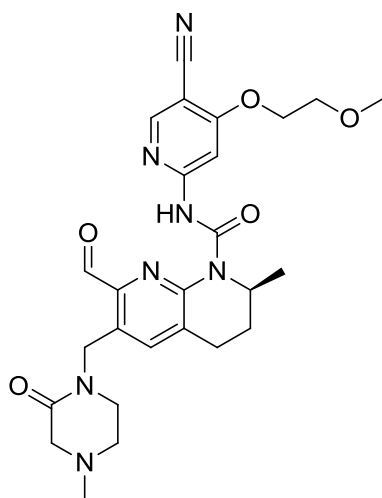
Ejemplo 225: (racémico) N-(5-ciano-4-((2-oxopiperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida



A partir de los Intermediarios 266 y 154, se unen y se desprotegen de una manera análoga al Intermediario 236, pero utilizando DMF en lugar de THF, y el Ejemplo 201. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

(UPLC-MS 6) t_R 0,83 min, ESI-MS 532.3 [M + H]⁺.

- 5 **Ejemplo 226: (S)-N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida**



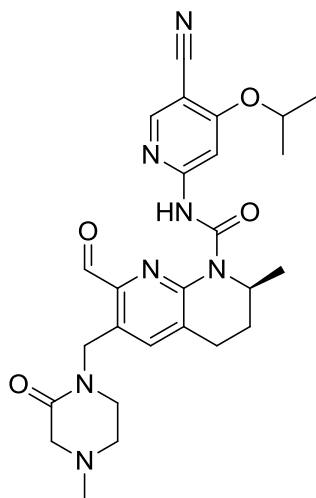
A partir de los Intermediarios 108 y 268, se unen y se desprotegen de una manera análoga al Intermediario 236, pero utilizando DMF en lugar de THF, y el Ejemplo 201. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo-marrón claro.

10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,94 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,4 a 3,13 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,88-2,00 (m, 2H), 1,19 (d, 3H). (UPLC-MS 6) t_R 0,82 min, ESI-MS 522.3 [M + H]⁺.

15

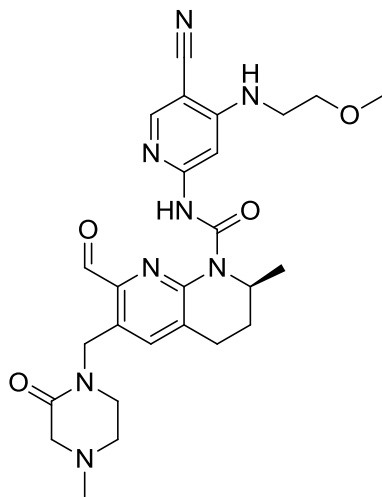
- Ejemplo 227: (S)-N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida**



A partir de los Intermediarios 96 y 268, se unen y se desprotegen de una manera análoga al Intermediario 236, pero utilizando DMF en lugar de THF, y el Ejemplo 201. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón claro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,91 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,88 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,3 a 3,12 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,88-1,99 (m, 2H), 1,41 (d, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,19 (d, 3H). (UPLC-MS 6) tR 0,94 min, ESI-MS 506.3 [M + H]⁺.

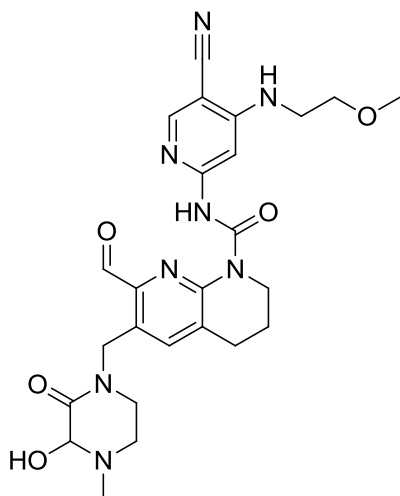
Ejemplo 228: (S)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida



A partir de los Intermediarios 75 y 268, se unen y se desprotegen de una manera análoga al Intermediario 80 y en el Ejemplo 201. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,58 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,27-3,32 (m, 2H), 3,2 a 3,14 (m, 3H), 2,90-2,97 (m, 1H), 2,59-2,70 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,86-1,98 (m, 2H), 1,18 (d, 3H). (UPLC-MS 6) tR 0,76 min, ESI-MS 521.3 [M + H]⁺.

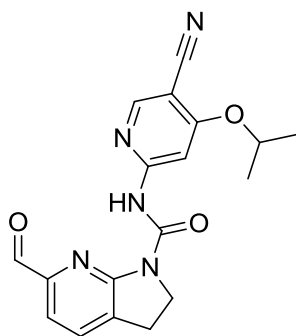
Ejemplo 229: (racémico) N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroxi-4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida



Una solución de 4-((8-((5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)carbamoyl)-2-formil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-1-metil-3-oxopiperazina 1-óxido (Ejemplo 222, 5 mg, 0,01 mmol) en DMSO (1 ml) se agitó a la temperatura ambiente. Después de 30 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa: Columna Atlantis C18 T3 (3,5 μ m, 4,6 x 150 mm, 45 $^{\circ}$ C), eluyendo con 1: 1 de acetonitrilo / agua (que contiene 10 mM NH_4OAc , 0,02% TFA). La fracción que contiene producto se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido gris.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,50 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,94 (m, 2H). (UPLC-MS 6) tR 0,79 min, ESI-MS 523.3 [M + H] $^+$.

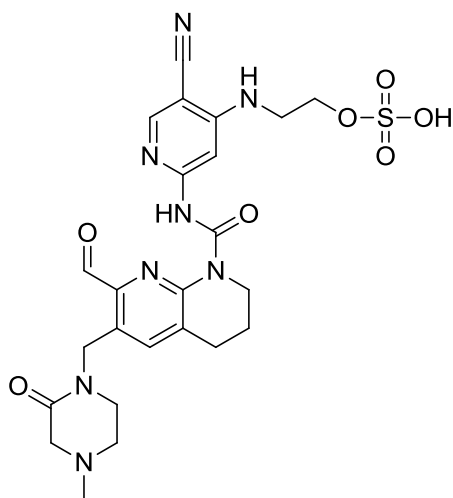
Ejemplo 234: N- (5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il) -6-formil-2,3-dihidro-1H-pirrolo [2,3-b] piridina-1-carboxamida.



A partir del Intermediario 290, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del ejemplo 201. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,06 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 1,40 (d, 6H). (UPLC-MS 6) tR 1,08 min, ESI-MS 352.2 [M + H] $^+$.

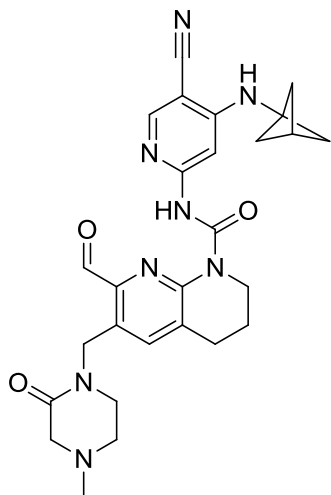
Ejemplo 236: 2-((5-ciano-2-(7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina-1-carboxamido)piridin-4-il)amino)etil sulfato de hidrógeno



5 Se añadió un complejo de trimetilamina-trióxido de azufre (170 mg, 1,22 mmol) a una solución agitada de N-(5-ciano-4-((2-hidroxi-etil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Ejemplo 197, 120 mg, 0,24 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 ° C durante 3 h, después se enfrió y la mezcla de reacción utilizado directamente para la purificación en fase inversa (RP3). Fracciones que contienen producto se combinaron y se evaporó parcialmente para eliminar el CH₃CN y se quedó durante 18 horas a 4 °C. A continuación, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco filtración siguiente y secado.

(UPLC-MS 6) tR 0,52 min, ESI-MS 573.1, [M + H] +.

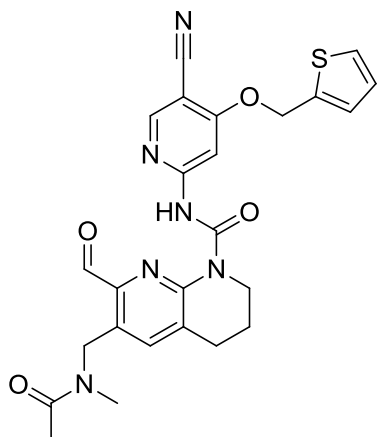
10 **Ejemplo 237: N-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida**



A partir del Intermediario 276, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 92. El residuo bruto se trituró con Et₂O para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13,63 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,65 (s, br, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,11 (s, br, 2H), 4,15 - 4,10 (m, 2H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 3,26 - 3,21 (m, 2H), 2,98 - 2,93 (m, 2H), 2,71 - 2,66 (m, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,11 a 2,5 (m, 2H). (UPLC-MS 3) tR 0,88 min, ESI-MS 515.3, [M + H] +.

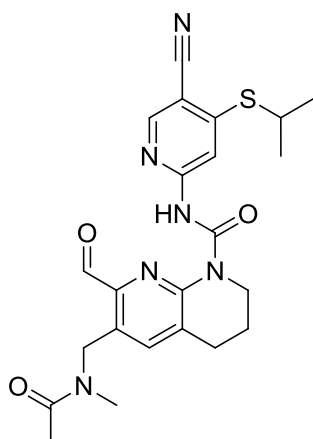
Ejemplo 239: N-(5-ciano-4-(tiofen-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida



A partir de los Intermediarios 115 y 283, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del ejemplo 92. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) indicó una mezcla de rotámeros a temperatura ambiente, δ 13,95 y 13,80 (s, 1H), 10,29 y 10,28 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,62-7,29 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,8 a 7,5 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,08 y 5,01 (s, 2H), 4,18 a 4,10 (m, 2H), 3,07-2,93 (m, 5H), 2,22 (s, 3H), 2,13 a 2,5 (m, 2H). (UPLC-MS 3) tR 1,12 min, ESI-MS 505,2, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 240: N-(5-ciano-4-(isopropiltio)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida

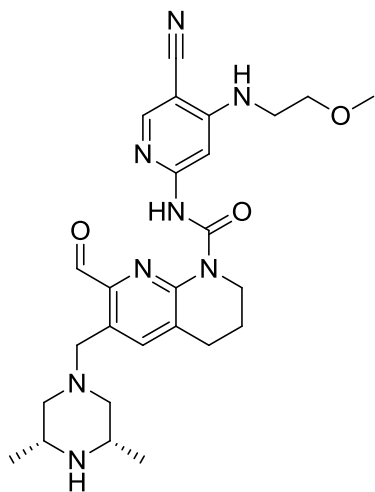


10

A partir de los Intermediarios 115 y 285, se hace reaccionar de una manera análoga a la preparación del ejemplo 92. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) (indicó una mezcla de rotámeros a temperatura ambiente) δ 13,90 y 13,87 (s, 1H), 10,12 y 10,10 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,61 y 7,57 (s, 1H), 4,97 y 4,89 (s, 2H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,02 y 2,53 (s, 3H), 3,01-2,54 (m, 2H), 2,14 y 1,99 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,46 (d, 6H). (UPLC-MS 3) tR 1,17 min, ESI-MS 467,1, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

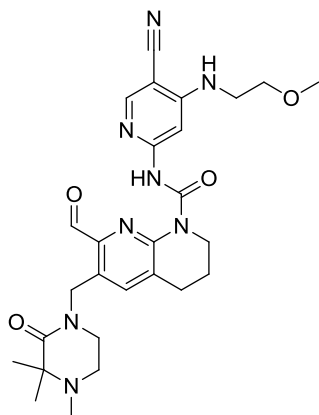
Ejemplo 242: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida



A partir del Intermediario 289, se hace reaccionar de una manera análoga a la del ejemplo 92. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,44 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,40 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,76-2,59 (m, 4H), 2,07-1,75 (m, 3H), 1,58 (t, 2H), 0,89 (d, 6H).

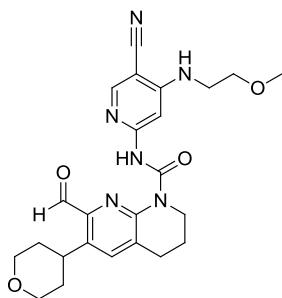
Ejemplo 245: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3,3,4-trimetil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida



10 A partir del Intermediario 302, se hace reaccionar de una manera análoga a la del Ejemplo 92. Se cristalizó el material en bruto a partir de una Et₂O y la mezcla de hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,48 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,99 (t, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,39 (q, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,24 (s, 6H).

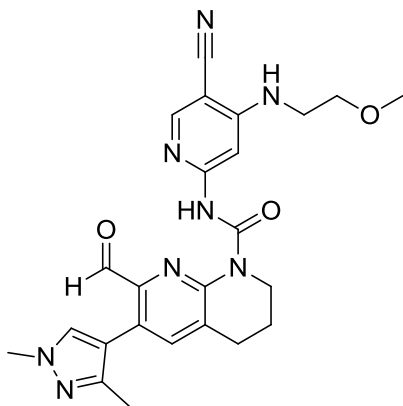
15 **Ejemplo 249: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



5 El ácido clorhídrico concentrado (0,28 ml) se añadió a una solución de N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 310, 640 mg, 0,689 mmol) en THF (6 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente se añadió NaHCO₃ acuoso saturado, la mezcla se extrajo con DCM, las capas orgánicas se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se trituró con EtOAc y después se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,58 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,96 (t, br, 1H), 3,99-3,94 (m, 4H), 3,88 (t, 1H), 3,56-3,31 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 2H). (UPLC-MS 3) tR 1,06 min; ESI-MS 465.3 [M + H]⁺.

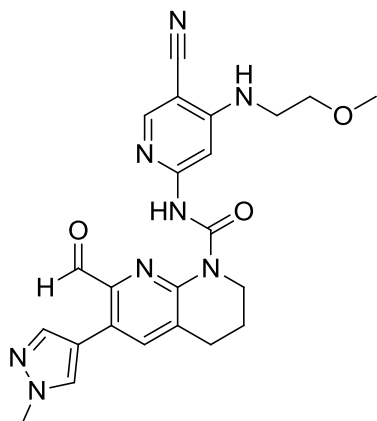
Ejemplo 250: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



15 A una solución de N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 314, 25,6 mg, 0,049 mmol) se añadió en THF (250 μl) y agua (250 μl) 37% de HCl acuoso (81 μl, 0,984 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con DCM. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y los disolventes se concentraron. El producto bruto se suspendió y se sometió a sonicación en EtOAc / heptano (1: 1). El sólido se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

20 (UPLC-MS 3) tR 0,89 min, ESI-MS 475.3 [M + H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 10,06 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,11 a 2,4 (m, 2H).

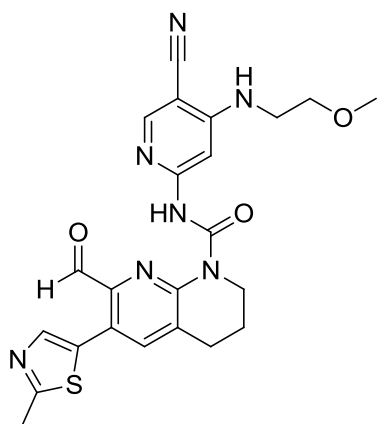
25 **Ejemplo 251: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



A partir del Intermediario 316, se hace reaccionar de una manera análoga a la del Ejemplo 250. El producto bruto se disolvió en DCM y se precipitó mediante la adición de n-hexano. El sólido se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

- 5 (UPLC-MS 3) t_R 0,89 min, ESI-MS 461.1 [M + H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13,71 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,14 a 4,7 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 2,12 a 2,1 (m, 2H).

Ejemplo 252: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(2-metiltiazol-5-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

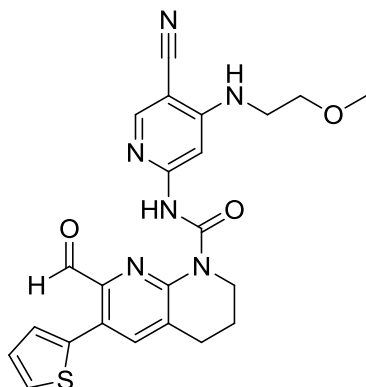


10

A partir del Intermediario 317, se hace reaccionar de una manera análoga a la del Ejemplo 250. El producto bruto se trituró con hexano 5: 1 acetato de etilo, se sometió a sonicación, se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título como un sólido beige.

(UPLC-MS 3) t_R 1,00 min, ESI-MS 478.2 [M + H]⁺.

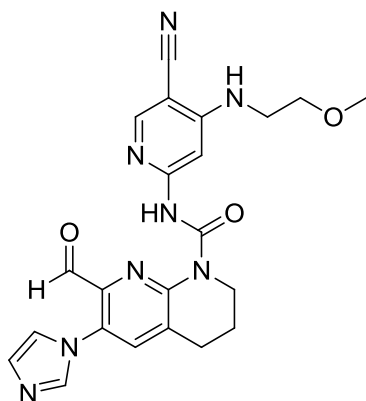
- 15 **Ejemplo 253: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(tiofen-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



5 A partir del Intermediario 318, se hace reaccionar de una manera análoga a la del Ejemplo 250. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (2-3%) en DCM. El producto bruto se trituró con hexano 4: 1 acetato de etilo (7,5 ml), se sometió a sonicación, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

(UPLC-MS 3) t_R 1,13 min, ESI-MS 463.2 [M + H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 10,15 (s, 1H), 8,38 (br s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,13 a 7,8 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 2,05-1,97 (m, 2H).

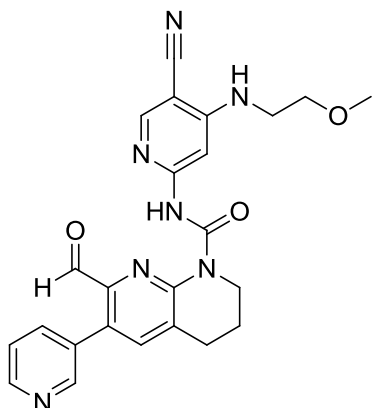
10 **Ejemplo 254:** N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



A partir del Intermediario 319, se hace reaccionar de una manera análoga a la del Ejemplo 250. El producto bruto se suspendió en acetato de etilo, se sometió a sonicación, se filtró y se secó para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

15 (UPLC-MS 3) t_R 0,74 min, ESI-MS 447.1 [M + H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 13,36 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 hasta 7,12 (m, 1H), 5,34-5,28 (m, 1H), 4,16 hasta 4,11 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,51-3,44 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 02/14 a 02/07 (m, 2H).

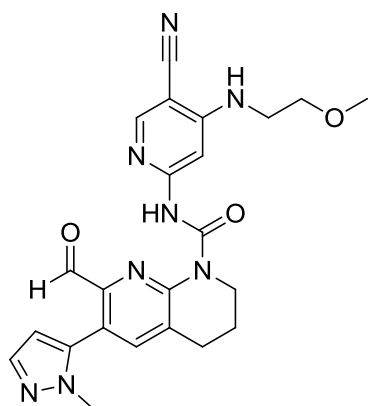
Ejemplo 256: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



A partir del Intermediario 323, se hace reaccionar de una manera análoga a la del Ejemplo 250. El producto bruto se suspendió en heptanos / acetato de etilo (5: 1), se sometió a sonicación, se filtró y se secó para producir el compuesto del título como un sólido amarillo.

- 5 (UPLC-MS 3) t_R 0,90 min, ESI-MS 458.1 [M + H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 10,12 (s, 1H), 8,72-8,68 (m, 1H), 8,63-8,59 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,16 - 4,11 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,52 - 3,46 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2.14 a 2.6 (m, 2H).

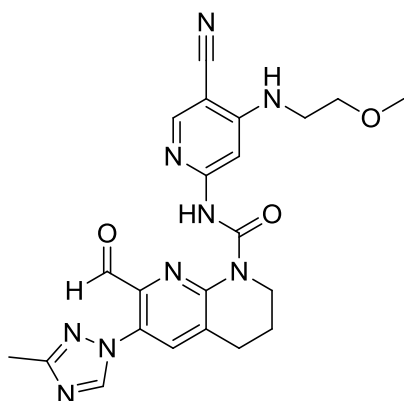
Ejemplo 257: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



- 10 A partir del Intermediario 324, reaccionó de una manera análoga a la del Ejemplo 250. El producto bruto se disolvió en DCM y se precipitó mediante la adición de n-hexano, el sólido se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

(UPLC-MS 3) t_R 0,93 min, ESI-MS 461.2 [M + H]⁺.

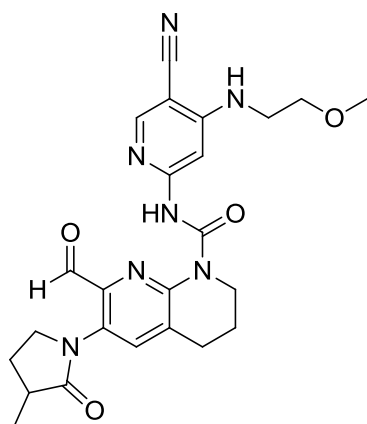
- 15 **Ejemplo 260: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**



A partir del Intermediario 328, se hace reaccionar de una manera análoga a la del Ejemplo 250. El producto bruto se suspendió en EtOAc, se trató con ultrasonidos, se filtró, se lavó con EtOAc y se secó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

5 (UPLC-MS 3) t_R 0,85 min, ESI-MS 462.1 [M + H] +.

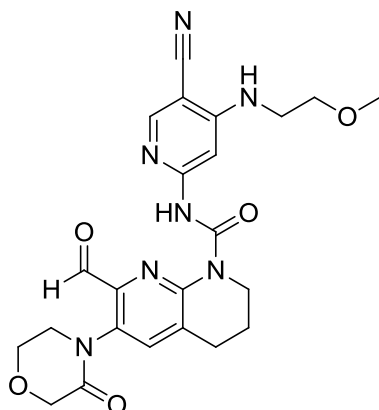
Ejemplo 261: (racémico) N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



10 A una solución de (racémico) *norte*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 330, 63 mg, 0,120 mmol) se añadió en THF (0,9 ml) y agua (0,3 ml) 37% de HCl acuoso (0,1 ml, 3,29 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de Na₂CO₃ acuoso saturado y se diluyó con DCM. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y los disolventes se concentraron. El producto bruto se precipitó en DCM y
15 EtOAc, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

(UPLC-MS 3) t_R 0,91 min, ESI-MS 478.3 [M + H] +. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,20 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,19 (d, 3H).

20 **Ejemplo 262: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-oxomorfolino)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.**

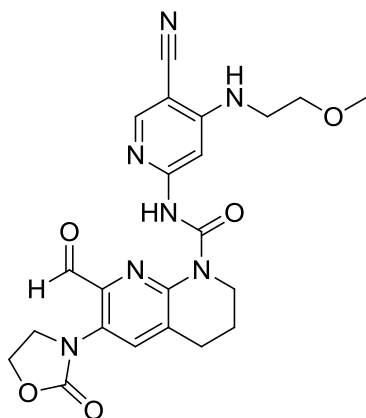


A partir del Intermediario 332, reaccionó de una manera análoga a la del Ejemplo 261. El producto bruto se precipitó en DCM y EtOAc y se filtró el sólido y se secó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

(UPLC-MS 3) t_R 0,80 min, ESI-MS 480.2 [M + H]⁺.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,24 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H).

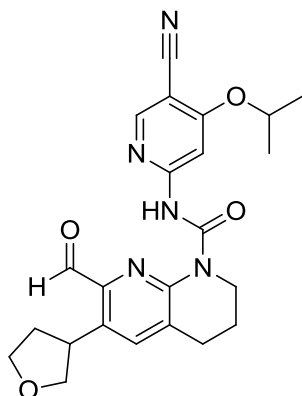
Ejemplo 263: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(2-oxooxazolidin-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



- 10 A partir del Intermediario 334, se hace reaccionar de una manera análoga a la del Ejemplo 261. El producto bruto se precipitó en DCM / EtOAc, se filtró y se secó para producir el compuesto del título como un sólido amarillo.

- 15 (UPLC-MS 3) t_R 0,80 min, ESI-MS 466.2 [M + H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,20 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,95 (t, 1H), 4,53 (dd, 2H), 4,06 (dd, 2H), 4,00-3,91 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,44-3,34 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,01-1,89 (m, 2H).

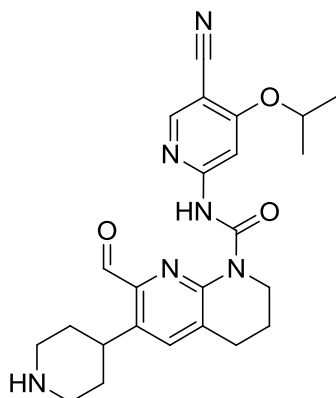
Ejemplo 264: (racémico) N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



Se añadió HCl concentrado (0,26 ml) a una solución de (racémico) N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Intermediario 336, 157 mg, 0,314 mmol) en THF (1,2 ml) y H₂O (0,4 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 h a temperatura ambiente, sat. aq. Se añadió NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se trituroó con Et₂O para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

(UPLC-MS 3) tR 1,21 min, ESI-MS 436.3 [M + H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,85 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,88-2,00 (m, 3H), 1,37 (d, 6H).

Ejemplo 265: N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.

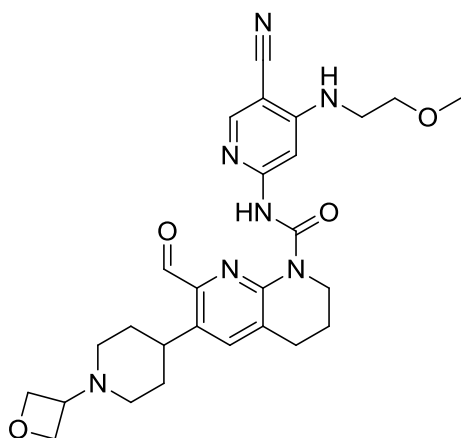


Una mezcla de terc-butilo 4-(8-((5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)carbamoil)-2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato (Intermediario 338, 55 mg) y HCl 4 N en dioxano (0,35 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, se añadió HCl 4N en dioxano adicional (0,15 ml). Después de 5 h, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃sat. aq. y se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se trituroó con Et₂O para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

(UPLC-MS 3) tR 0,80 / 0,81 min (señal ancha), ESI-MS 449.6 [M + H]⁺.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) indicó una mezcla de superposición parcial del compuesto del título (menor) y el correspondiente "bicíclico [3.2.2]" hemiaminal (Mayor) en un ~ 0.07: relación de 1 como se determina por integración de la señales a 13,92 y 13,95 ppm. δ Mayor: 13,95 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,72 (d, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,39 (d, 6H). δ menor (no todas las señales visibles): 13,92 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 5,76 (s, 1H).

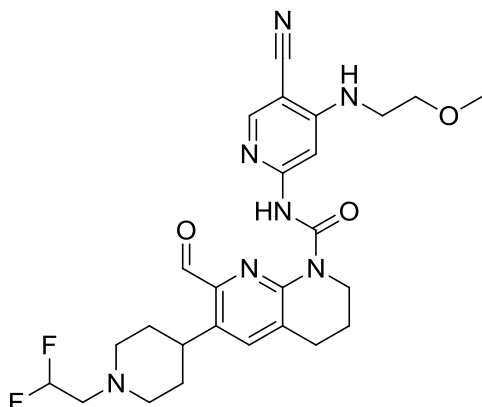
Ejemplo 266: N-(5-ciano-4-(2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



A partir del Intermediario 340, se hace reaccionar de una manera análoga a la del ejemplo 261. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

5 (UPLC-MS 3) t_R 0,71 min, ESI-MS 566.6 [M + H]⁺. 1H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,60 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,66-1,80 (m, 4H).

Ejemplo 267: N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida.



10 A partir del Intermediario 343, se hace reaccionar de una manera análoga a la del ejemplo 261. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

15 (UPLC-MS 3) t_R 0,95 min, ESI-MS 528.3 [M + H]⁺. 1H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,58 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,66 (m, 2H).

Ensayos bioquímicos in vitro de quinasa para FGFR4

Todos los ensayos se realizaron en placas de microtitulación de 384 pozos. Cada placa de ensayo contenía diluciones seriales de 8 puntos para 40 compuestos de ensayo, así como cuatro diluciones seriales de 8 puntos de estaurosporina como compuesto de referencia, más 16 controles superiores y 16 controles inferiores.

20 Pasos de manipulación de líquidos e incubación se realizaron en un equipo Innovadyne Nanodrop Express dotado con un brazo robótico (Thermo CatX, Caliper Twister II) y una incubadora (Liconic STX40, Thermo Citomat 2C450). Las placas de ensayo se prepararon por adición de 50 nl por pozo de solución de compuesto en DMSO al 90%. Las reacciones de quinasa se iniciaron por adición paso a paso de 4.5µl por pozo de solución de péptido / ATP (HEPES a 50 mM, pH 7,5, DTT a 1 mM, Tween 20 al 0,02%, BSA al 0,02%, DMSO al 0,6%, beta-glicerofosfato a 10 mM, y sodio ortovanadato a 10 mM, MgCl₂ a 16 mM, ATP a 1.122 mM, péptido a 4 mM (5-Fluo-Ahx-KKKKEEYFFFG-NH₂,

25

Biosyntan GmbH) y 4,5 µl por pozo de solución enzimática (HEPES a 50 mM, pH 7,5, DTT a 1 mM, Tween 20 al 0,02%, BSA al 0,02%, DMSO al 0,6%, beta-glicerofosfato a 10 mM, y ortovanadato de sodio a 10 mM, MgCl₂ a 16 mM, FGFR4 a 6 nM (GST-FGFR4 (388-802), producido en nuestro laboratorio mediante la expresión en células de insecto y cromatografía de afinidad). Las reacciones de quinasa se incubaron a 30 ° C durante 60 minutos y posteriormente se terminaron por adición de 16 µl por pozo de solución de parada (HEPES a 100 mM pH 7,5, DMSO al 5%, reactivo de recubrimiento de la pinza al 0,1%, EDTA a 10 mM, y Brij35 al 0,015%) . Placas con reacciones finalizadas de quinasa se transfirieron a las estaciones de trabajo del Caliper LC3000 para su lectura. Los péptidos fosforilados y no fosforilados fueron separados utilizando la tecnología de cambio de movilidad de microfluidos de Caliper. Brevemente, las muestras de las reacciones de quinasa terminadas se aplicaron al chip. Los analitos son transportados a través del chip por el flujo de búfer constante y la migración del péptido de sustrato se controla mediante la señal de fluorescencia de su etiqueta. El péptido fosforilado (producto) y el péptido no fosforilado (sustrato) se separan en un campo eléctrico por su proporción de carga / masa. Las actividades de quinasa se calculan a partir de las cantidades de fosfo-péptido formado. Los valores de CI₅₀ se determinaron a partir de los valores de porcentaje de inhibición a diferentes concentraciones de compuesto mediante análisis de regresión no lineal.

Preparación de diluciones de compuestos

Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO (10 mM) y se transfirieron a tubos matriz de 1,4 ml de fondo plano o en forma de V que llevan una matriz única 2D. Las soluciones madre se almacenaron a + 2 ° C si no se utilizaban inmediatamente. Para el procedimiento de prueba los viales se descongelaron y se identificaron mediante un escáner que genera una hoja de trabajo que guió los siguientes pasos del trabajo.

Las diluciones del compuesto se realizaron en placas de 96 pozos. Este formato permitió el ensayo de como máximo 40 compuestos de ensayo individuales a 8 concentraciones (puntos individuales), incluyendo 4 compuestos de referencia . El protocolo de dilución incluye la producción de "placas de pre-dilución", "placas maestras" y "placas de ensayo".

Placas de pre-dilución: Las placas de 96 pozos de polipropileno se usaron como placas de pre-dilución. Un total de 4 placas de pre-dilución se prepararon incluyendo 10 compuestos de prueba cada uno en las posiciones de la placa A1-A10, un compuesto estándar en A11 y un control de DMSO en A12. Todos los pasos de dilución se realizaron sobre un robot HamiltonSTAR.

Placas maestras: 30 µl de diluciones de los compuestos individuales que incluyen el compuesto estándar y controles de los 4 "placas de pre-dilución" fueron transferidos a una "placa maestra" de 384 pozos, que incluye las siguientes concentraciones de 1'810, 362, 72.5, 54.6, 14.5, 2.9, 0.58 y 0.12 µM, respectivamente, en DMSO al 90%.

Placas de ensayo: Las "placas idénticas" del ensayo se prepararon luego mediante el pipeteado de 50 nL cada una de las diluciones del compuesto de las "placas maestras" en "placas de ensayo" de 384 pozos por medio de un pipeteador HummingBird de 384 canales. Estas placas se usaron directamente para el ensayo que se realizó en un volumen total de 9,05 µl. Esto llevó a una concentración de compuesto final de 10, 2,0, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032, 0,00064 y 0,000128 µM y una concentración final de DMSO de 0,5% en el ensayo.

Ensayos de quinasa celular in vitro para FGFR4

Como se lee para medir la actividad celular de la quinasa FGFR4, se desarrolló un ensayo que mida el contenido de fosforilación de la Tirosina en FGFR4. Para ello, una línea celular de BaF3-Tel-FGFR4 se generó: Las células BaF3 fueron transducidas de forma estable con un retrovirus que codifica una proteína de fusión que consiste de la porción amino terminal de TEL (aa1-337) fusionada con el dominio citoplásmico de FGFR4, incluyendo el dominio yuxtamembranal. La presencia del dominio TEL media la activación constitutiva de la quinasa de FGFR4 fusionada por oligomerización, y por lo tanto la autofosforilación sobre los sitios de Tirosina.

Un ELISA de captura basado en MSD (Meso Scale Discovery) se desarrolló y utilizó de la siguiente manera:

- Tratamiento celular: 250.000 células BaF3-Tel-FGFR4 por pozo se sembraron en placas de cultivo de tejido de 96 pozos (Corning Cat # 3359) en 40µL de medio de crecimiento (medio RPMI-1640 (Amimed Cat # 1-41F01-I) suplementado con suero de ternera fetal al 10%, HEPES a 10 mM, piruvato de sodio a 1 mM, glutamina estable a 2 mM y 1x Penicilina-Estreptomicina). El uso de un dispositivo de manipulación de líquido (Velocity 11 Bravo, Agilent), se prepararon diluciones seriales de compuestos 3 veces en DMSO, prediluido en medio de crecimiento, seguido por transferencia de 10 uL/pozo a las placas celulares. Después de la incubación durante 1 hora a 37 ° C / CO₂ al 5%, 50µL de búfer de lisis (NaCl a 150 mM, Tris a 20 mM (pH 7,5), EDTA a 1 mM, EGTA a 1 mM, Triton X-100 al 1%, NaF a 10 mM, complementado con inhibidores de proteasa (Complete Mini, Roche Cat # 11836153001) y fosfatasa) inhibidores de la fosfatasa (Inhibidor de Fosfatasa I, SIGMA Cat # P2850; Inhibidor de Fosfatasa II, SIGMA Cat # P5726 de acuerdo con las instrucciones del proveedor) se agregó y se incubó durante 30 minutos en hielo con agitación a 300 rpm. Las placas de muestras se congelaron luego y se almacenaron a 70 ° C. Después de la descongelamiento en hielo, las placas de muestra se centrifugaron durante 15 minutos a 1200 rpm a 6 ° C.

- Ensayo ELISA: Las placas de multiarreglos de 96 pozos (MSD, Cat # L15XB-3) se recubrieron durante 1 hora a temperatura ambiente con 25 μ l / pozo de anticuerpo anti-H-TEL de ratón (Santa Cruz, Cat # sc-166835) diluido a 1:400 en PBS / O. Después de la adición de 150 μ l a 3% en Bloqueador A de MSD (Cat # R93BA-1) en TBS-T (Tris a 50 mM, NaCl a 150 mM, Tween-20 al 0,02%), las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación. Las placas se lavaron a continuación 3 veces con 200 μ l / pozo de TBS-T. Luego, 50 μ l del lisado celular se transfirieron a la placa recubierta y se incubaron durante 15 horas a 4 ° C, seguido de 3 lavados con 200 μ l a TBS-T / pozo y la adición de 25 μ l / pozo de anticuerpo MSD SULFOTAGGED PY20 (MSD Cat # R32AP- 5), diluido 1:250 en TBS-T + MSD Bloqueador A al 1%. Después de la incubación durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación, los pozos se lavaron 3 veces con 200 μ l de TBS-T / pozo. La adición subsecuente de 150 μ l de Búfer de Lectura de MSD (MSD, Cat # R92TC-2) solución madre diluida a 1: 4 con nano agua, generación de señales electro-quimioluminiscente se cuantificaron inmediatamente en un SectorImager 6000 (MSD).

- Cálculo de CI_{50} : Para el análisis de datos, los antecedentes del ensayo se determinaron en los pozos que contenían medio y búfer de lisis, pero no las células, y el valor correspondiente se restó de todos los puntos de datos. El efecto de una concentración de compuesto de ensayo particular sobre fosforilación de FGFR4 se expresa como porcentaje corregido del antecedente de la lectura de la electro-quimioluminiscencia de fondo corregido obtenida para las células tratadas únicamente con vehículo (DMSO, 0,2% f.c.), que se establece como 100. Las concentraciones del compuesto que llevan a la máxima inhibición de la mitad de la señal (CI_{50}) se determinó mediante ajuste estándar con una curva de cuatro parámetros (XLfit 5.4, IDBS).

Ensayo de proliferación celular

Ensayo de proliferación de tinción con azul de Metileno (MBS): El efecto de los compuestos sobre la proliferación celular se evaluó a través de células 7 Huh- de carcinoma hepatocelular obtenidas del Banco de Células de la colección japonesa de Recursos Biológicos de investigación (Cat # JCRB0403) y se cultivaron en el medio de proveedor recomendado (DMEM glucosa alta (Amimed Cat # 1-26F01-I), de suero de fetal de ternera 10% (Invitrogen Cat # 16140-071), piruvato sódico 1 mM (Amimed Cat # 5-60F00-H), 1x penicilina/estreptomicina (Amimed Cat # 4-01F00-H)) a 37 ° C en un incubador humidificado de CO₂ al 5%. Específicamente, se sembraron 5000 células / pozo en placas de cultivo de tejidos de 96 pozos (TPP Cat # 92696) en un volumen total de medios de 100 μ l / pozo y el aumento de diluciones de compuesto o DMSO se añadieron 24 horas a partir de entonces por triplicado. 72 horas después de la adición del compuesto, las células se fijaron mediante la adición de 25 μ l / pozo de 20% de glutaraldehído (Sigma Aldrich Cat # G400-4) y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las células se lavaron tres veces con H₂O, 200 μ l / pozo y se tiñeron con 100 μ l / pozo 0,05% de azul de metileno (ABCR GmbH Cat # AB117904) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las células se lavaron 3 veces con H₂O, 200 μ l / pozo y después se lisaron mediante la adición de 200 μ l / pozo de 3% de HCl (Fluka Cat # 84422) durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación. La densidad óptica se midió a 650nm. Se determinó la concentración de compuesto que proporciona 50% de inhibición de la proliferación con respecto a las células tratadas con DMSO (IC_{50}) usando el software XLfit.

Ensayo CellTiter Glo (CTG): El efecto funcional de los compuestos sobre la proliferación celular se evaluó a través de células 7 Huh-de carcinoma hepatocelular obtenidas del Banco de Células de la colección japonesa de Recursos Biológicos de investigación (Cat # JCRB0403) y se cultivaron en el medio de proveedor recomendado (DMEM rico glucosa (Amimed Cat # 1-26F01-I), de suero de fetal de ternera 10% (Invitrogen Cat # 16140-071), piruvato sódico 1 mM (Amimed Cat # 5-60F00-H), 1x penicilina / estreptomicina (Amimed Cat # 4 -01F00-H)) a 37 ° C en un incubador humidificado de CO₂ al 5%. supresión mediada Compuesto de proliferación celular / viabilidad se evalúa por cuantificación de los niveles celulares de ATP usando el reactivo CellTiter-Glo (CTG) (Promega, Cat # G7573). Brevemente, las células se siembran a 3'000 células/pozo / 80 μ l de medio fresco en placas de cultivo de tejidos tratados con 96 pozos (Costar Cat # 3904), seguido de la adición de diluciones del compuesto que contiene 20 μ l de medio a 5 veces su última concentración prevista. Los efectos de dosis-respuesta se evalúan mediante diluciones en serie 3 veces de compuesto de ensayo, a partir de 10 mM. Después de la incubación de las células durante 3 días a 37 ° C y CO₂ 5%, el efecto de los inhibidores sobre la viabilidad celular se cuantificó después de la adición de 50 μ l CTG y la medición de luminiscencia (tiempo de integración: 500 ms) de acuerdo con el manual del proveedor, utilizando una correspondientemente equipada lector de placas multi-modo (M200Pro, TECAN, Suiza). Para el análisis de datos, el valor de fondo del ensayo determinado en los pocillos que contenían medio, pero no las células, se resta de todos los puntos de datos. Para permitir la diferenciación de las citotóxico a partir de compuestos citostáticos, el número de células viables se evalúa en relación a la observada en el momento de la adición del compuesto usando una placa de celda separada (día 0). El efecto de una concentración particular compuesto de ensayo sobre la proliferación celular / viabilidad se expresa como porcentaje de la del fondo y la lectura de luminiscencia día 0 corregida obtenida para las células tratadas con único vehículo (DMSO, 0,1% de FC), que se establece como 100%, mientras que la lectura de la luminiscencia para los pocillos que contenían solamente medio, pero no las células, se establece como -100%. Las concentraciones del compuesto que conducen a la inhibición del crecimiento mitad de la máxima (IC_{50}) se determinan utilizando accesorio estándar de cuatro curva de parámetro (XLfit 5.2., IDBS, UK).

ES 2 682 493 T3

Ejemplo	Bioquímico FGFR4 IC ₅₀ (nM)	Celular BaF ₃ FGFR4 IC ₅₀ (nM)	Proliferación HUH7 (nM)	
			MBS	CTG
1	13.3	n.d.	n.d.	n.d.
2	30.0	> 3000	n.d.	n.d.
3	15.8	108	>3000	>3000, >3000
4	21.0	916	>3000	n.d.
5	300	n.d.	n.d.	n.d.
6	110	n.d.	n.d.	n.d.
7	50.0	n.d.	n.d.	n.d.
8	45.0	131	>3000	n.d.
9	190	n.d.	n.d.	n.d.
10	23.0	317	>3000	n.d.
11	140	> 3000	n.d.	n.d.
12	33.0	n.d.	n.d.	n.d.
13	6.3	71.5	n.d.	n.d.
14	42.0	531	n.d.	n.d.
15	45.0	n.d.	n.d.	n.d.
16	0.2	n.d.	n.d.	n.d.
17	40.0	914	n.d.	n.d.
18	98.0	n.d.	n.d.	n.d.
19	5.4	n.d.	n.d.	n.d.
20	68.5	n.d.	n.d.	n.d.
21	32.5	78.0	n.d.	n.d.
22	230	2610	n.d.	n.d.
23	1.3	18.5	n.d.	>3000
24	24.0	> 3000	n.d.	n.d.
25	27.0	224	n.d.	n.d.
26	1.2	24.0	n.d.	n.d.
27	62.0	216	>3000	n.d.
28	3.4	-	n.d.	n.d.
29	20.0	126	n.d.	n.d.
30	5.5	428	n.d.	n.d.
31	17.0	150	n.d.	n.d.
32	6.3	79.0	n.d.	n.d.
33	0.7	29.0	n.d.	n.d.

ES 2 682 493 T3

34	1.1	23.0	n.d.	n.d.
35	0.3	34.0	n.d.	n.d.
36	1.2	33.0	n.d.	> 3000
37	19.0	n.d.	n.d.	n.d.
38	10.6	88.0	n.d.	n.d.
39	3.2	8.8	123	569
40	0.7	n.d.	n.d.	n.d.
41	6.0	9.5	n.d.	n.d.
42	800	> 3000	n.d.	n.d.
43	5.2	7.5	n.d.	n.d.
44	8.1	31.3	n.d.	1230
45	21.0	67.0	n.d.	n.d.
46	65.0	118	n.d.	n.d.
47	51.0	132	n.d.	n.d.
48	3.2	8.8	n.d.	n.d.
49	4.5	12.3	n.d.	463
50	4.1	13.8	270.3	436
51	31.0	418	n.d.	n.d.
52	28.0	> 3000	n.d.	n.d.
53	2.9	36.0	n.d.	n.d.
54	34.5	215	n.d.	n.d.
55	1.8	11.8	n.d.	202
56	1.7	12.0	n.d.	n.d.
57	3.9	11.3	n.d.	436
58	160	898	n.d.	n.d.
59	48.0	105	n.d.	n.d.
60	0.8	26.0	n.d.	n.d.
61	5.8	39.0	387	n.d.
62	8.3	18.3	n.d.	599
63	2.4	17.0	106	n.d.
64	160	713	n.d.	n.d.
65	0.8	14.6	n.d.	65
66	6.8	16.0	n.d.	n.d.
67	20.0	51.5	n.d.	n.d.
68	35.0	55.0	1092	n.d.

ES 2 682 493 T3

69	54.0	95.0	n.d.	n.d.
70	27.0	43.0	n.d.	n.d.
71	810	1570	n.d.	n.d.
72	21.0	57.5	n.d.	n.d.
73	11.0	22.5	n.d.	502.5
74	37.0	47.0	n.d.	n.d.
75	39.0	> 3000	n.d.	n.d.
76	620	1610, > 3000	n.d.	n.d.
77	43.0	n.d.	n.d.	n.d.
78	20.0	17.0	279	n.d.
79	32.5	194	n.d.	n.d.
80	2.9	7.5	72	168
81	n.d.	146	n.d.	n.d.
82	56.0	83.5	2008	n.d.
83	1.9	4.3	12	60.9
84	21.0	33.5	929	944
85	18.0	41.5	n.d.	638
86	4.9	12.0	n.d.	n.d.
87	17.5	17.0	n.d.	n.d.
88	2.3	n.d.	n.d.	n.d.
89	8.9	14.5	n.d.	n.d.
92	0.7	3.3	n.d.	38
95	0.7	5.5	n.d.	45
98	0.4	4.5	13	30.5
100	0.9	5.3	n.d.	23.5
101	2	7.0	82	142
105	0.8	6.2	n.d.	32.5
106	95	2530	n.d.	>3000
110	1.4	8.6	46	59.7
115	0.2	3.9	29	17.5
118	0.6	3.5	n.d.	101
120	0.3	4.8	n.d.	160
134	1.9	20.5	n.d.	450
135	58	100	n.d.	2850
141	0.3	3.9	43	36

ES 2 682 493 T3

143	2.0	16.7	104	171
144	2.3	18.5	n.d.	504
145	0.4	15.0	n.d.	154
148	0.3	3.8	112	45.5
149	0.1	5.3	n.d.	77.5
150	1.2	5.8	n.d.	45.5
161	2.5	17.3	126	200
173	33	142	n.d.	1360
188	0.4	5.2	n.d.	59
193	5.9	52.0	n.d.	2775
196	n.d.	18.0	n.d.	150
197	1.2	19.1	n.d.	146
199	2.3	19.3	n.d.	n.d.
201	660	> 3000	n.d.	> 3000
202	175	741	n.d.	> 3000
205	0.6	4.2	14.0	17.8
216	120	113	> 1000	> 3000
220	96	94	n.d.	> 3000
222	< 4.8	41.3	n.d.	n.d.
225	5.7	76.5	n.d.	1001
226	2.5	11	n.d.	134
227	0.7	11	n.d.	104
228	0.6	6.2	n.d.	62
229	1.9	n.d.	n.d.	n.d.
234	1.1	55	n.d.	n.d.
236	8.2	1129	n.d.	n.d.
237	1.9	19	n.d.	18.0
239	n.d.	19.6	n.d.	n.d.
240	< 0.1	11.1	n.d.	n.d.
242	2.6	27	n.d.	1775
245	n.d.	11.5	n.d.	103
249	2.5	8.7	53	222
250	6.7	14.5	n.d.	n.d.
251	n.d.	12.9	264	1335
252	3.0	20.7	52	395

253	n.d.	37	n.d.	n.d.
254	1.1	44.5	n.d.	1165
256	13.5	39.5	340	1359
257	12.0	17.5	656	n.d.
260	14.0	n.d.	n.d.	n.d.
261	12.5	35.5	n.d.	2540
262	8.8	34	n.d.	1635
263	0.2	11	n.d.	894
264	1.0	n.d.	n.d.	n.d.
265	3.5	87	n.d.	404
266	8.2	23	n.d.	193
267	1.2	16.7	n.d.	n.d.

n.d. : no determinado

Los siguientes datos fueron medidos y considerados como valores atípicos, y no se incluyen en la tabla anterior:

Para el Ejemplo 66 en el ensayo de BaF3 FGFR4 celular: valores de IC50 de > 3000 y > 3000 nM.

5 Para el ejemplo 236, además de los valores de CI50 medidos en el ensayo de BaF3 FGFR4 celular y que se muestran en la tabla anterior, los valores de IC50 de > 3000 nM se midió en dos ocasiones.

10 Los compuestos (S)-7-formil-6-(hidroximetil)-N-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida y N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida muestran eficacia en el ensayo bioquímico descrito anteriormente con un $CI_{50} > 1 \mu M$. Preferiblemente, (S)-7-formil-6-(hidroximetil)-N-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida y N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida no son parte de la invención.

Los siguientes compuestos se hicieron de una manera análoga a los ejemplos descritos en este documento y mostraron actividad inhibidora FGFR4 (Bioquímica de IC50 (nM)) y (celular IC50 (nM)) en el FGFR4 bioquímica y ensayos / o celular BaF3 FGFR4 descritas anteriormente, respectivamente, de la siguiente :

15 N-(5-ciano-4-isobutoxipiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; (UPLC-MS 6) tR 0,78, ESI-MS 425.3 [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 100; IC50 celular: 2480;

N-(5-ciano-4-(morfolin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; (UPLC-MS 6) tR 0,63, ESI-MS 453.4, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 350;

20 N-(5-ciano-4-etilpiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 1,02, ESI-MS 366.2, [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 960;

N-(5-ciano-4-((2-hidroxi)etil)amino)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; (UPLC-MS 6) tR 0,91, ESI-MS 417.2 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 1,0; IC50 celular: 5,5;

25 N-(5-ciano-4-etoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 7) tR 0,81 min, ESI-MS 478.3, [M + H]⁺; bioquímica IC50: 1,3; IC50 celular: 6,9;

25 N-(5-ciano-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 7) tR 0,79 min, ESI-MS 514.3, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 1,2; IC50 celular: 6,7;

N-(5-ciano-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 7) tR 0,75 min, ESI-MS 496.3, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 2,4; IC50 celular: 7,1;

30 N-(5-ciano-4-etilpiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 7) tR 0,88, ESI-MS 462.2, [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 8,9; IC50 celular: 22,5;

- (S)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-oxomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,96, ESI-MS 508.2, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 2,5; IC50 celular: 5,7;
- (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-oxomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,95, ESI-MS 508.3, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 2,4; IC50 celular: 4,6;
- 5 (S)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 7) tR 1,02, ESI-MS 481.4, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 4,0; IC50 celular: 12,1;
- (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 7) tR 0,98 min, ESI-MS 480.4, [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 1,8; IC50 celular: 4,5;
- 10 (S)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,98 min, ESI-MS 480.4, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 1,0; IC50 celular: 4,2;
- (S)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((3-(dimetilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,72 min, ESI-MS 521.3, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,9; IC50 celular: 5,3;
- 15 S)-N-(5-ciano-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) de la muestra preparada en MeOH: tR 0,86 y 0,91, ESI-MS 533.4, [M + MeOH + H]⁺ y 501,4 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 4,8; IC50 celular: 13,5;
- (R)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((3-(dimetilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,73 min, ESI-MS 521.3, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 1,6; IC50 celular: 3,9;
- 20 (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 1,01 min, ESI-MS 481.4, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,5; IC50 celular: 3,7;
- 25 (R)-N-(5-ciano-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 7) tR 0,91, ESI-MS 501.4, [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 3,7; IC50 celular: 7,9;
- N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 7) tR 0,95, ESI-MS 467.4, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 2,1; IC50 celular: 5,0;
- 30 d3-(R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida LCMS (UPLC-MS 6) tR 1,02, ESI-MS 496.4, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,5; IC50 celular: 5,0;
- d3-(R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 7) tR 1,00, ESI-MS 484.4, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,3; IC50 celular: 4,7;
- 35 d3-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,70, ESI-MS 510.3, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,4; IC50 celular: 4,6;
- N-(5-ciano-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; (UPLC-MS 6) tR 0,93, 0,95 min; ESI-MS 395.1 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 2,0; IC50 celular: 8,6;
- 40 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,90 min; ESI-MS 466.2 [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 1,4; IC50 celular: 5,7;
- N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,99 min; ESI-MS 396.2 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 2,8; IC50 celular: 9,1;
- 45 N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 1,02 min; ESI-MS 492.1 [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 1,7; IC50 celular: 17,0;
- N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,88 min; ESI-MS 478.2 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 3,0; IC50 celular: 55,5;

- N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,83 min; ESI-MS 507.3 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 1,3; IC50 celular: 7,1;
- 5 *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,91 min; ESI-MS 478.2 [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 1,1; IC50 celular: 3,6;
- N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,08 min; ESI-MS 463.1 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,7; IC50 celular: 7,0;
- N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 1,07 min; ESI-MS 465.2 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 1,3; IC50 celular: 5,6;
- 10 *N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((3-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,96 min ESI-MS 478.1 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 1,6; IC50 celular: 23,5;
- N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilpropionamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,96 min; ESI-MS 480.2 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,6; IC50 celular: 4,0;
- 15 *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilisobutyramido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 1,04 min; ESI-MS 494.3 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 1,2; IC50 celular: 5,9;
- N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilisobutyramido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 1,20 min; ESI-MS 479.3 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 1,2; IC50 celular: 12,5;
- 20 *N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilpropionamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 1,14 min; ESI-MS 465.3 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,9; IC50 celular: 18,5;
- N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((N-isopropilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 1,18 min; ESI-MS 479.3 [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 1,1; IC50 celular: 13,2;
- N*-(4-(tert-butilamino)-5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,90 min; ESI-MS 505.3 [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 1,8; IC50 celular: 11,5;
- 25 *N*-(5-ciano-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,68 min, ESI-MS 521.3 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,9; IC50 celular: 4,8;
- N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-metilacetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; (UPLC-MS 6) tR 0,70 min, ESI-MS 509.4 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,2; IC50 celular: 6,1;
- 30 *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-etilacetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; (UPLC-MS 6) tR 0,74 min, ESI-MS 523.4 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,5; IC50 celular: 5,5;
- 35 *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((N-etilacetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,95 min, ESI-MS 480.4 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,9; IC50 celular: 4,5;
- N*-(5-ciano-4-(etilamino)piridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-etilacetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,76 min, ESI-MS 493.3 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,2; IC50 celular: 10,2;
- 40 *N*-(5-ciano-4-(etilamino)piridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-metilacetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,72 min, ESI-MS 479.3 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,2; IC50 celular: 3,6;
- N*-(5-ciano-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-etilacetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,84 min, ESI-MS 507.3 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,8; IC50 celular: 10,4;
- 45 *N*-(5-ciano-4-(metilamino)piridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-etilacetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,71 min, ESI-MS 479.2 [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 12,0; IC50 celular: 13,0;
- 50 *N*-(5-ciano-4-(metilamino)piridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-metilacetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,64 min, ESI-MS 465.3 [M + H]⁺; IC50 celular: 11,3;

- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 4) tR 1,12 min; ESI-MS 431.3 [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 0,0; IC50 celular: 9,5;
- (S)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; (UPLC-MS 4) tR 1,12 minutos; MS m / z [M + H]⁺ + 431,3; IC50 bioquímica: 19,5; IC50 celular: 58,0;
- 5 N-(5-ciano-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,84 min; MS m / z [M + H]⁺ + 485,4; IC50 bioquímica: 3,4; IC50 celular: 48,5;
- N-(4-cloro-5-cianopiridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,26 min; MS m / z [M + H]⁺ + 392,2 / 394,2; IC50 bioquímica: 57,0; IC50 celular: 223;
- 10 N-(5-ciano-4-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,88 min; MS m / z [M + H]⁺ + 487,3; IC50 bioquímica: 3,1; IC50 celular: 40,3;
- N-(5-ciano-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,22 min; MS m / z [M + H]⁺ + 456,2; IC50 Bioquímica: 110; IC50 celular: 165;
- 15 N-(5-ciano-4-isobutoxipiridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; (UPLC-MS 3) tR 1,34 min; MS m / z [M + H]⁺ + 430,3; IC50 bioquímica: 30,0; IC50 celular: 139;
- N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,26 min; MS m / z [M + H]⁺ + 416,2; IC50 Bioquímica: 1,2; IC50 celular: 21,0;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxipropil)amino)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,17 min; MS m / z [M + H]⁺ + 445,2; IC50 bioquímica: 1,1; IC50 celular: 18,8;
- 20 N-(5-ciano-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 4) tR 1,23 min; MS m / z [M + H]⁺ + 415,2; IC50 Bioquímica: 1,3; IC50 celular: 20,3;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,24 min; MS m / z [M + H]⁺ + 459,3; IC50 bioquímica: 5,9; IC50 celular: 37,0;
- 25 N-(5-ciano-4-((1-metoxi-2-metilpropan-2-il)amino)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,29 min; MS m / z [M + H]⁺ + 459,2; IC50 bioquímica: 4,3;
- N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,03 min; MS m / z [M + H]⁺ + 433,2; IC50 bioquímica: 28,0;
- N-(5-ciano-4-(morfolin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,82 min; MS m / z [M + H]⁺ + 473,3; IC50 celular: 10,8;
- 30 N-(5-ciano-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,10 min; MS m / z [M + H]⁺ + 445,3; IC50 Bioquímica: 1,6; IC50 celular: 10,3;
- d3-(R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,19 min; MS m / z [M + H]⁺ + 449; IC50 Bioquímica: 0,1; IC50 celular: 9,7;
- 35 (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,17 min; MS m / z [M + H]⁺ + 445; IC50 Bioquímica: 1,2; IC50 celular: 19,0;
- N-(5-ciano-4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,64 min; MS m / z [M + H]⁺ + 521,3; IC50 Bioquímica: 2,6; IC50 celular: 21,0;
- 40 N-(5-ciano-4-isobutoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,17 min; MS m / z [M + H]⁺ + 465,3; IC50 Bioquímica: 1,3; IC50 celular: 6,0;
- d3-(R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-oxomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 7) tR 0,98, ESI-MS 512.4, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,2; IC50 celular: 3,7;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,03 min; MS m / z [M + H]⁺ + 494,3; IC50 Bioquímica: 0,7; IC50 celular: 4,9;
- 45 (S)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,92 min; MS m / z [M + H]⁺ + 479,3; IC50 Bioquímica: 0,4;

- N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,07 min; MS m / z [M + H] + 451,3; IC50 Bioquímica: 1,5;
- N-(5-ciano-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,00 min; MS m / z [M + H] + 450,3; IC50 Bioquímica: 0,4; IC50 celular: 2,5;
- 5 N-(5-ciano-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,05 min; MS m / z [M + H] + 491,2; IC50 Bioquímica: 0,5;
- N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,97 min; MS m / z [M + H] + 480,3; IC50 Bioquímica: 0,8;
- 10 N-(5-ciano-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,85 min; MS m / z [M + H] + 480,3; IC50 Bioquímica: 1,6;
- N-(5-ciano-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,74 min; MS m / z [M + H] + 452; IC50 Bioquímica: 0,5; IC50 celular: 8,1;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,67 min; MS m / z [M + H] + 507,4; IC50 Bioquímica: 0,5; IC50 celular: 63,0;
- 15 N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,83 min; MS m / z [M + H] + 449; IC50 bioquímica: 26,4; IC50 celular: 854;
- N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilmetilsulfonamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,13 min; MS m / z [M + H] + 487,2; IC50 Bioquímica: 0,8; IC50 celular: 23,0;
- 20 N-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-6-((2,2-dimetilpirrolidin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,77 min; MS m / z [M + H] + 449; IC50 bioquímica: 440; IC50 celular: > 3000;
- N-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,73 min; MS m / z [M + H] + 464; IC50 Bioquímica: 4,8; IC50 celular: 10,2;
- 25 (S)-N-(5-ciano-4-(2-metoxipropoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,83 min; MS m / z [M + H] + 522; IC50 bioquímica: 2,2; IC50 celular: 10,8;
- N-(5-ciano-4-metoxipirimidin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,62 min; MS m / z [M + H] + 465; IC50 bioquímica: 49,0; IC50 celular: 75,0;
- 30 N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,81 min; MS m / z [M + H] + 478; IC50 Bioquímica: 2,1; IC50 celular: 9,9;
- (S)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,77 min, ESI-MS 521.2 [M + H] +; IC50 Bioquímica: 2,4; IC50 celular: 5,7;
- 35 N-(5-ciano-4-(etilamino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,72 min, ESI-MS 477.2 [M + H] +; IC50 bioquímica: 3,4; IC50 celular: 12,0;
- (S)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,81, ESI-MS 522.2 [M + H] +; IC50 Bioquímica: 3,5; IC50 celular: 13,9;
- 40 (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,80 min, ESI-MS 521.3 [M + H] +; IC50 Bioquímica: 1,5; IC50 celular: 5,0;
- (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 1,01 min, ESI-MS 493.2 [M + H] +; IC50 Bioquímica: 0,3; IC50 celular: 2,3;
- 45 (S)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 1,01, ESI-MS 493.2 [M + H] +; IC50 Bioquímica: 4,6; IC50 celular: 7,6;
- (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,97 min, ESI-MS 492.3 [M + H] +; IC50 Bioquímica: 0,6; IC50 celular: 4,8;

- (S)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,97 min, ESI-MS 492.2 [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 1,9; IC50 celular: 4,9;
- 5 (S)-N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-6-((4-(dimetilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,81 min, ESI-MS 506.3 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,2; IC50 celular: 11,1;
- N-(5-ciano-4-(metilamino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,62 / 0,67 (pico doble), ESI-MS 463.3 [M + H]⁺; IC50 celular: 3,7;
- 10 (R)-N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-6-((4-(dimetilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,83 min, ESI-MS 506.3 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,3; IC50 celular: 6,7;
- 7-formil-N-(4-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 1,13, ESI-MS 478.2 [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 46,5; IC50 celular: 138;
- 15 (R)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((4-(dimetilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,67, ESI-MS 521.3 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,2; IC50 celular: 6,1;
- 7-formil-N-(4-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,92, ESI-MS 507.3 [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 89,5;
- 20 N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-2-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 1,23, ESI-MS 380.2 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,9; IC50 celular: 328;
- (S)-N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((4-(dimetilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,67 min, ESI-MS 521.3 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,6; IC50 celular: 5,8;
- 25 (R)-6-bromo-N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-2-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 1,27, ESI-MS 458.2 / 460.2 [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 21,0; IC50 celular: 168;
- (S)-6-bromo-N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-2-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 1,27, ESI-MS 458.2 / 460.2 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 3,3; IC50 celular: 95,5;
- 30 d3-(R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,96, ESI-MS 483.4, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 0,1; IC50 celular: 3,7;
- N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-oxomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,84 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,37-4,32 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,36-3,29 (m, 5H), 2,99-2,94 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H); IC50 Bioquímica: 0,7; IC50 celular: 7,8;
- 35 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((4-etil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,72, ESI-MS 521.3, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 1,6; IC50 celular: 9,8;
- 7-formil-N-(4-((2-metoxietil)amino)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 6) tR 0,94 min, ESI-MS 509.5, [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 2,3; IC50 celular: 11,5;
- 40 6-bromo-N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) indicó una mezcla de superposición parcial del compuesto del título (principal) y el hidrato (menor) en una proporción de 3: 2 como se determina por la integración de las señales st 13,96 y 13,43 ppm. δ 13,96 y 13,43 (s, 1H), 10,10 (s, 0,6H), 8,62 y 8,55 (s, 1H), 8,19 (s, 0,6H), 7,96 (s, 0,4H), 7,95 (s, 0,6H), 7,87 (s, 0,4H), 6,36 y 6,05 (s, br, 1H), 4,36 y 4,35 (s, 2H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,99-2,92 (m, 1,2H), 2,87-2,83 (m, 0,8H), 1,99-1,91 (m, 2H); IC50 Bioquímica: 0,2; IC50 celular: 8,9;
- 45 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-4-hidroxi-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,48 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,98 (t, br, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,93 (d, 2H), 4,76-4,61 (m, 1H), 4,23 a 4,15 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 3H), 3,55-3,36 (m, 4H), 3,28 a 3,24 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,74-2,71 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 02/28 a 02/22 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H); IC50 bioquímica: 1,8; IC50 celular: 51,3;
- 50 N-(5-ciano-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-N-metilacetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; 1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ 13,46 a 13,52 (m, 1 H), 10,5 a 10,9 (m, 1 H), 8,27 (s,

1 H), 7,48-7,56 (m, 2 H), 6,63 - 6,76 (m, 1 H), 4,80 - 5,09 (m, 2 H), 3,91 - 4,02 (m, 2 H), 3,71 - 3,83 (m, 1 H), 3,05 - 3,23 (m, 3 H), 2,77 - 3,05 (m, 4 H), 2,07 - 2,28 (m, 6 H), 1,94 (quin, 2 H), 1,25 (d, 5 H); IC50 Bioquímica: 0,6; IC50 celular: 11,5;

5 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((3,3-dimetil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,48 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,40 (q, 2H), 3,29 (d, 5H), 2,97-2,92 (m, 4H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 1,97 - 1,92 (m, 2H), 1,26 (s, 6H); IC50 Bioquímica: 0,1; IC50 celular: 5,9.

10 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2,2,4-trimetil-6-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,52 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,99 (t, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,39 (q, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,18 (s, 6H); IC50 bioquímica: 1,4; IC50 celular: 11,0;

N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida trifluoroacetato; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,71, ESI-MS 494.2, [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 4,6; IC50 celular: 56,0;

15 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 1,04 min, ESI-MS 492.2 [M + H]⁺; IC50 Bioquímica: 9,5; IC50 celular: 21,0;

N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(piridin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,87 min, ESI-MS 458.2 [M + H]⁺; IC50 bioquímica: 3,1; IC50 celular: 14,5;

20 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida; LCMS (UPLC-MS 3) tR 0,74 min, ESI-MS 461.1 [M + H]⁺; IC50 celular: 50,3;

Se midieron los siguientes datos y se consideraron como valores atípicos, y no se incluyeron en la lista anterior:

(R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida en el ensayo de BaF3 FGFR4 celular; valor de IC50 de 174 nM.

25 N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilpropionamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida en el ensayo de BaF3 FGFR4 celular; valor de IC50 de > 3000 nM.

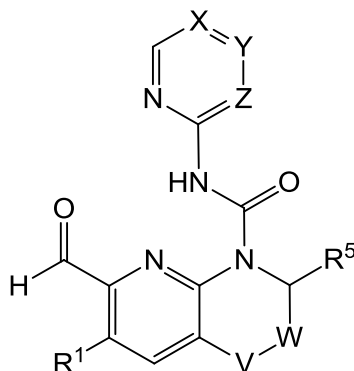
Datos comparativos

30 ensayos de quinasa bioquímicos In- vitro para los compuestos de FGFR1, FGFR2 y FGFR3The de la invención se ensayaron en un formato de ensayo similar a la descrita anteriormente usando las siguientes secuencias de dominio quinasa: FGFR1 (407-822), FGFR2 (406-821) y FGFR3 (411-806). Los datos muestran que se realizaron de una manera similar al ensayo bioquímico in vitro para FGFR4 descrito anteriormente, usando las porciones indicadas de los dominios quinasa. Todos los ejemplos siguientes se producen valores de IC50 > 10000 nm en la bioquímica FGFR1, FGFR2 y FGFR3 ensayos: 1; 3; 8; 12; 13; 14; 19; 23; 38; 39; 48; 49; 50; 54; 55; 56; 62; 63; 64; 78; 79; 80; 82; 83; 84; 85; 87; 95; 98; 101; 110; 134; 141; 143; 148; 149; 150; 161; 197; 201; 202; 205; 216; 228; 234; 237; 249; 252; 261 y 265.

35 Como se muestra en la tabla y los datos comparativos presentados anteriormente, los compuestos de la invención son inhibidores potentes y selectivos de FGFR4.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(I)

5 en donde

V se selecciona a partir de CH₂, O, CH(OH);

W se selecciona a partir de CH₂, CH₂CH₂, enlace

X es C(R^X) o N;

Y es C(R^Y) o N;

10 Z es CH o N;

en donde cuando X es N, Y y Z no son N;

en donde cuando Y es N, X y Z no son N;

en donde cuando Z es N, X e Y no son N;

R^X se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁-C₃, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆;

15 R^Y se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquiloC₁-C₃, alcoxilo C₁-C₆, hidroxialcoxiloC₁-C₃, NR^{Y1}R^{Y2}, ciano, alcoxiloC₁-C₃alcoxiloC₁-C₃, haloalcoxiloC₁-C₃alcoxiloC₁-C₃, di(alquiloC₁-C₃)aminoalcoxiloC₁-C₆, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3}, CR^{Y6}R^{Y7}, S-alquiloC₁-C₃,haloalcoxilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por hidroxilo;

o

20 R^X y R^Y junto con el anillo al cual están fijados forman un sistema de anillo aromático bicíclico que comprende además opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de N, O, o S, tal sistema de anillo es opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₃;

R^{Y1} es hidrógeno y

25 R^{Y2} se selecciona entre alquiloC₁-C₆, hidroxialquiloC₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxiloC₁-C₄alquiloC₁-C₆; haloalcoxiloC₁-C₃alquilo C₁-C₆, (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}, di(alquiloC₁-C₃)aminoalquiloC₁-C₆ sustituido por hidroxilo, biciclo-alquiloC₅₋₈ sustituido por hidroxialquilo C₁-C₃, fenilo sustituido por S(O)₂-CH(CH₃)₂; ácidoC₂-C₃ alquilsulfónico

o

R^{Y1} y R^{Y2} junto con el átomo N al cual están fijados forman un anillo heterocíclico de 6 miembros no aromático saturado o no saturado que puede contener un átomo O, tal anillo puede ser sustituido una o dos veces por R^{Y5};

30 R^{Y3} se selecciona a partir de quinuclidinilo, un anillo heterocíclico de 4-, 5- o 6 miembros saturado que comprende al menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O o S, o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, el cual es saturado o anillo heterocíclico aromático que está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₃ y/u oxo;

R^{Y4} es un anillo heterocíclico de 4-, 5- o 6-miembros saturado que comprende al menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, o S, tal anillo es opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₃;

R^{Y5} es independientemente seleccionado a partir de alquilo C₁-C₃, hidroxilo, di(alquiloC₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃,

o

- 5 dos R^{Y5} fijados al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al cual están fijadas un anillo heterocíclico de 5-miembros saturado que comprende al menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O o S, tal anillo es sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁-C₃;

R^{Y6} y R^{Y7} junto con el átomo de carbono al cual están fijados forman un anillo heterocíclico no aromático de 6-miembros saturado o no saturado que comprende un heteroátomo seleccionado a partir de N, O o S;

- 10 R¹ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno; alquiloC₁-C₃; halo-alquiloC₁-C₃; hidroxialquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³, alcoxiloC₁-C₃alquiloC₁-C₃; CH₂CO₂H; C(O)H; alcoxiloC₁-C₃; un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico aromático que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, cuyo anillo está opcionalmente sustituido una vez o más de una vez por un grupo independientemente seleccionado a partir de alquiloC₁-C₃, halo-alquiloC₁-C₃, oxetanol u oxo;

- 15 R² se selecciona a partir de alquilo C₁-C₃, di(alquiloC₁-C₃)aminoalquiloC₁-C₃;

R³ se selecciona a partir de alquiloC₁-C₃, C(O)alquiloC₁-C₃, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂, S(O)₂CH₃;

o

- 20 R² y R³ junto con el átomo N al cual están fijados forman un anillo saturado de 5- o 6- miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado a partir de N, N-óxido, O o S, tal anillo puede ser sustituido una o más de una vez por R⁴;

R⁴ es independientemente seleccionado a partir de alquilo C₁-C₃, di(alquiloC₁-C₃)amino, C(O)CH₃, hidroxilo;

o

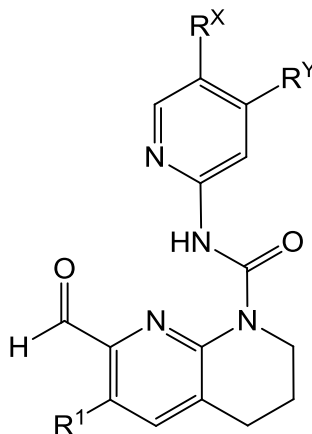
- 25 dos R⁴ fijados al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al cual están fijados un anillo heterocíclico no aromático de 4-, 5- o 6-miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O o S;

o

dos R⁴ fijados al mismo átomo del anillo forman un grupo oxo;

R⁵ se selecciona a partir de hidrógeno o alquiloC₁-C₃.

- 30 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(Ia).

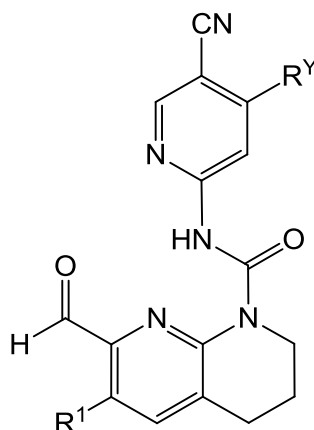
3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^X se selecciona a partir de halógeno, haloalquilo C_1-C_3 , ciano;

5 R^Y se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_3 , hidroxialcoxilo C_1-C_3 , $NR^{Y1}R^{Y2}$, alcoxi C_1-C_3 alcoxi C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 -haloalcoxilo C_1-C_3 , diamino(alquilo C_1-C_3)alcoxilo C_1-C_6 , $O-(CH_2)_0-1-R^{Y3}$;

R^1 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , $CH_2NR^2R^3$, $CH(CH_3)NR^2R^3$.

10 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 de la Fórmula (Ia-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(Ia-1).

5. Un compuesto de la fórmula (Ia-1) de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^Y se selecciona a partir de $NR^{Y1}R^{Y2}$, alcoxilo C_1-C_3 alcoxilo C_1-C_3 , $O-(CH_2)_0-1-R^{Y3}$.

15 6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo, el cual se selecciona del grupo que consta de

7-formil-*N*-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;

N-(4,5-dicloropiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;

N-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;

20 *N*-(5-cloropiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;

7-formil-*N*-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;

N-(4,5-dimetilpiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;

7-formil-*N*-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;

N-(5-cianopirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;

25 6-formil-*N*-(5-metilpiridin-2-il)-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4(3*H*)-carboxamida;

6-cloro-*N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;

7-formil-*N*-(6-metoxipirimidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;

N-(5-cianopirazin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;

N-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;

30 6-formil-*N*-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4(3*H*)-carboxamida;

- 6-fluoro-7-formil-*N*-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(4,5-dicianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
 7-formil-6-(hidroximetil)-*N*-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 5 *N*-(5-ciano-4-etoxipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
 7-formil-6-metil-*N*-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
 7-formil-*N*-(5-(1-hidroxi-pentil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 10 *N*-(4-cloro-5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-morfolinopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-(2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 15 *N*-(5-cianopiridin-2-il)-6-ciclopropil-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 20 *N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-cianopiridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 25 *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
 7-acetil-*N*-(5-cianopiridin-2-il)-6-(dimetilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 30 *N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 35 *N*-(5-ciano-4-(2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;

- N*-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 5 *N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- ácido 2-(8-((5-cianopiridin-2-il)carbamoil)-2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acético;
- N*-(5-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 10 *N*-(5-ciano-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 15 *N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((2-metoxipropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-cloro-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(4-(4-cloro-2-hidroxibutoxi)-5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 20 *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-ciclopropil-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-((dimetilamino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 25 *N*-(5-ciano-4-((3-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(metoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 30 *N*-(5-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 7-formil-6-(hidroximetil)-*N*-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 35 *N*-(5-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((1-metilpiperidin-3-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 40 *N*-(5-ciano-4-((1-metilpiperidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-fluoropiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-6-form-¹³C-il-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxamida;

- N*-(5-ciano-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-4-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 5 *N*-(5-ciano-4-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(quinuclidin-3-iloxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 10 7-formil-6-(hidroximetil)-*N*-(4-((2-metoxietil)amino)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(4-((dimetilamino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 15 *N*-(5-ciano-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((3-(dimetilamino)-2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((2-fluoroetil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 20 *N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 25 *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-oxomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 30 *N*-(5-ciano-4-etilpiridin-2-il)-6,7-diformil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- clorhidrato de *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 35 *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-metil-5-oxomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 6-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-*N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 40 *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-(*N*-metilacetamido)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((2-hidroxi-*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((*N*-(2-(dimetilamino)etil)acetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;

- N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((*N*-(2-(dimetilamino)etil)metilsulfonamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-6-((2-(dimetilamino)-*N*-metilacetamido)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- 5 *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-metoxi-*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-oxotiomorfolino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- 10 *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((1,1-dioxido-3-oxotiomorfolino)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- 15 *N*-(5-ciano-4-((2-(trifluorometoxi)etil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- 6-(2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-ilmetil)-*N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- 20 *N*-(4-((2-(tert-butoxi)etil)amino)-5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((2-hidroxi)etil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(2-hidroxi)etil)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- 25 *N*-(5-cianopiridin-2-il)-2-formil-7,8-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]azepin-9(6*H*)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-2-formil-7,8-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]azepin-9(6*H*)-carboxamida
- N*-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- 30 7-formil-*N*-(1-isopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-il)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- 7-formil-*N*-(1-isopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-il)-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- 1-óxido de 4-((8-((5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)carbamoil)-2-formil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-1-metil-3-oxopiperazina;
- 35 *N*-(5-ciano-4-((2-oxopiperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- 40 *N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-2-metil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3-hidroxi-4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-carboxamida;
- 45 *N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-6-formil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridine-1-carboxamida;

- hidrogenosulfato de 2-((5-ciano-2-(7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-carboxamido)piridin-4-il)amino)etilo;
- N-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 5 N-(5-ciano-4-(tiofen-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-(isopropiltio)piridin-2-il)-7-formil-6-((N-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 10 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-((3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((3,3,4-trimetil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 6-amino-N-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 15 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 20 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(2-metiltiazol-5-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(tiofen-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 25 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 30 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(3-oxomorfolino)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(2-oxooxazolidin-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- 35 N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
- N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida; y
- 40 N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-6-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.
7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que es N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de malato, tartrato o citrato.
- 45

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

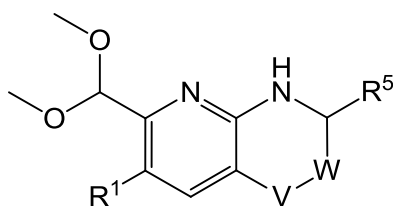
5 10. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

11. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el uno o más agentes terapéuticamente activos es un agente anticancerígeno que se selecciona de:

- Inhibidores de tirosina quinasa;
- 10 - Inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF);
- Inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF);
- Inhibidores del Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFR);
- Inhibidores de la Aurora quinasa;
- Inhibidores de quinasa dependiente de ciclina (CDK);
- 15 - Inhibidores de Quinasa de Punto de control (CHK);
- Inhibidores de la quinasa-1 dependiente de 3-fosfoinositida (PDK1 o PDPK1);
- Inhibidores de piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK);
- inhibidores de de proteína quinasa B (PKB) o AKT;
- Activadores de proteína quinasa C (PKC);
- 20 - Inhibidores de B-RAF;
- Inhibidores de C-RAF;
- moduladores del factor estimulante de colonias de granulocitos humanos (G-CSF);
- Inhibidores de RET;
- Inhibidores de la tirosina quinasa 3 (FLT3) similares a FMS o CD135;
- 25 - Inhibidores de c-KIT;
- Inhibidores de Bcr/Abl quinasa;
- Inhibidores de IGF-1R;
- Inhibidores de PIM quinasa;
- Inhibidores de MET;
- 30 - inhibidores del Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (receptor HER2);
- Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR);
- Antagonistas de erizo;
- Inhibidores de mTOR;
- Inhibidores de fosfoinositida 3-quinasa (PI3K);
- 35 - Inhibidores de la familia de proteínas Bcl-2;
- Inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno (MEK);
- Inhibidores P38 MAPK;
- Inhibidores de JAK;
- Agentes alquilantes;

- Inhibidores de aromatasa;
- Inhibidores de topoisomerasa I;
- Inhibidores de la topoisomerasa II;
- Inhibidores de síntesis de ADN;
- 5 - Antagonistas de Folato o Antifolates
 - Inmunomoduladores;
 - Agonistas del receptor proapoptótico (PARAs);
 - Inhibidores de la fosfolipasa A2 (PLA2);
 - Inhibidores de SRC;
- 10 - Inhibidores de la resorción ósea osteoclástica;
 - Inhibidores de receptores de somatostatina acoplados a proteína G;
 - Interleucina-11 e Interleucina-11 sintética (IL-11);
 - Eritropoyetina y eritropoyetina sintética;
 - Activador del receptor para inhibidores de factor nuclear κ B (RANK);
- 15 - Peptidocuerpos miméticos de trombopoyetina;
 - Estimuladores del crecimiento celular;
 - Inhibidores de histona desacetilasa (HDAC);
 - Modificadores de respuesta biológica;
 - Antibióticos antitumorales;
- 20 - Anti-microtúbulos o agentes antimitóticos;
 - Alcaloides de plantas;
 - Agentes antineoplásicos de taxano;
 - Inhibidores de catepsina K;
 - Análogos de epotilona B;
- 25 - Inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP);
 - Inhibidores de la farnesil transferasa (FTI);
 - Agonistas de trombopoyetina (TpoR) tales como Eltrombopag (SB497115, Promacta® y Revolade®); y Romiplostim (Nplate®);
 - Inhibidores de proteosomas;
- 30 - Inhibidores de proteína quinasa de husos (KSP);
 - Inhibidores de la quinasa tipo polo (Plk);
 - Inhibidores de esteroides suprarrenales;
 - Anti-andrógenos;
 - Esteroides anabólicos;
- 35 - Inhibidores de proteasoma;
 - Agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH);
 - Vacunas contra el VPH;

- Agentes quelantes de hierro;
 - Anti-metabolitos;
 - Bisfosfonatos;
 - Agentes desmetilantes;
- 5
- Retinoides;
 - Citoquinas;
 - Subreguladores del receptor de estrógeno;
 - Anti-estrógenos;
 - Moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM);
- 10
- Agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH);
 - Progesteronas;
 - Inhibidores de la 17 α -hidroxilasa/C17,20 liasa (CYP17A1);
 - Agentes citotóxicos diversos;
 - Anticuerpo del receptor de Quimioquina C-C 4 (CCR4);
- 15
- anticuerpos CD20;
 - Conjugados de Fármacos de Anticuerpo CD20;
 - Conjugados de Fármacos de Anticuerpo CD22;
 - Conjugados de fármacos de Anricuerpos CD33;
 - anticuerpos CD40;
- 20
- anticuerpos CD52;
 - Anticuerpos anti-CS1;
 - Anticuerpos CTLA-4;
 - Inhibidores de p53-MDM2;
 - Activadores de p53.
- 25
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar como un medicamento.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento de cáncer.
- 30
14. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de colon.
15. Un compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo



(IV)

en donde

V se selecciona a partir de CH₂, O, CH(OH);

W se selecciona a partir de CH₂, CH₂CH₂; enlace;

5 R¹ se selecciona a partir de halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³, alcoxiC₁-C₃alquiloC₁-C₃, CH₂CO₂H, C(O)H;

R² se selecciona de entre alquiloC₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃)amino alquiloC₁-C₃;

R³ se selecciona entre alquilo C₁-C₃, C(O) alquiloC₁-C₃, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂, S(O)₂CH₃;

o

10 R² y R³ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, N-óxido, O o S, cuyo anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R⁴;

R⁴ se selecciona independientemente de alquiloC₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃)amino, C(O)CH₃, hidroxí;

o

15 dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros no aromático que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

o

dos R⁴ unidos al mismo átomo del anillo forman un grupo oxo;

20 R⁵ se selecciona a partir de hidrógeno o alquiloC₁-C₃.