

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 477**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2015 PCT/GB2015/052640**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16038389**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2015 E 15766218 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 3191477**

54 Título: **Compuestos (hetero) aromáticos bicíclicos fusionados útiles para el tratamiento de cánceres**

30 Prioridad:

**12.09.2014 GB 201416186**

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

**01.03.2019**

73 Titular/es:

**REDX PHARMA PLC (100.0%)  
Mereside, Alderley Park  
Alderley Edge, Cheshire SK10 4TG, GB**

72 Inventor/es:

**BINGHAM, MATILDA;  
TESTAR, RICHARD y  
GIGNOUX, CAMILLE**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 702 477 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 (hetero) aromáticos bicíclicos fusionados útiles para el tratamiento de cánceres

5 Esta invención se refiere a compuestos. Más específicamente, invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de quinasa, por ejemplo, RAF quinasa tales como B-RAF y C-RAF. Además la invención contempla procesos para preparar los compuestos y usos de los compuestos.

Antecedentes de la invención

10

Las quinasas son una clase de enzimas que controlan la transferencia de grupos fosfato de donantes de fosfato, por ejemplo, ATP, a sustratos específicos. Las proteínas quinasas son un subgrupo de quinasas y la proteína serina/treonina quinasa B-RAF es una de esas proteínas quinasas. La proteína serina/treonina quinasa B-RAF se conoce más comúnmente como B-RAF y a lo largo de esta solicitud, estos dos términos se usarán indistintamente.

15

B-RAF es un miembro de la familia de RAF quinasa, los otros miembros de la familia son A-RAF y C-RAF. Cada una de las RAF quinasas es una proteína serina/treonina quinasa específica, una enzima que fosforila el grupo hidroxilo de los residuos de serina o treonina dentro de una proteína. Las RAF quinasas participan en la cascada de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), una vía clave involucrada en la señalización celular interna responsable de la división celular, la proliferación celular, la muerte celular programada (apoptosis), la diferenciación celular y el desarrollo embrionario.

20

Los defectos en la vía de MAPK pueden afectar la señalización dentro de una célula y pueden conducir a un crecimiento celular descontrolado a través de la división celular anormal y la muerte celular irregular. Dichos defectos en la vía de MAPK pueden ser causados por mutaciones en las RAF quinasas o por la expresión aberrante de las RAF quinasas, ya que tales anomalías asociadas con las RAF quinasas, como la mutación conocida B-RAF<sup>V600E</sup> pueden dar lugar al crecimiento celular incontrolado y en consecuencia al cáncer.

25

Así, controlar el control del funcionamiento aberrante de las RAF quinasas mediante la inhibición de moléculas pequeñas presenta un enfoque útil para el tratamiento de los cánceres.

30

Se han identificado varios inhibidores de la RAF. Dos de esos compuestos son dabrafenib y vemurafenib. Dabrafenib es un inhibidor de la B-RAF indicado en el tratamiento de melanoma maligno y comercializado por GlaxoSmithKline. El dabrafenib se aprobó para el tratamiento del melanoma maligno en mayo del 2013 por la FDA de los Estados Unidos. De manera similar, en agosto de 2011, la FDA de los Estados Unidos aprobó el vemurafenib para el tratamiento del melanoma. Como con el dabrafenib, el vemurafenib es un inhibidor de la B-RAF, específicamente de la mutación<sup>V600E</sup> de B-RAF.

35

Los inhibidores de RAF tales como dabrafenib y vemurafenib han sido aprobados para el tratamiento de melanoma mutante no reseable y metastásico B-RAF, pero estos agentes carecen de eficacia en el cáncer colorrectal mutante B-RAF (CRC), en parte debido a la reactivación por retroalimentación mediada por EGFR de la vía MAPK. Además, el tratamiento con inhibidores de RAF de melanomas B-RAF<sup>WT</sup> RAS-mutante, se han asociado con otros cánceres de piel, como el carcinoma cutáneo de células escamosas debido a la activación paradójica de la vía MAPK. Por lo tanto, existe una necesidad clínica de nuevos agentes dirigidos a la vía MAPK que no tengan las propiedades indeseables de la reactivación por retroalimentación mediada por el EGFR de la vía MAPK y la activación paradójica de la vía MAPK.

40

45

Se han publicado varias patentes que describen el inhibidor de la B-RAF. Una de esas publicaciones es WO 2012/125981 que describe un compuesto que tiene una estructura relacionada con dabrafenib. Ambos compuestos contienen un heterociclo central de 5 miembros flanqueado por dos sistema de anillos de 6 miembros (o mayor). Además de WO 2012/125981, los inhibidores de la B-RAF se han descrito también en WO 2012/016993, WO 2011/085269, WO 2011/025927, WO 2011/092088 y WO 2011/023773, por ejemplo.

50

Además de estos documentos, los compuestos tricíclicos fusionados como inhibidores de la RAF quinasa se describieron recientemente en WO 2013/097224. Además, US 2010/0197924 describe compuestos de aminotetralina con actividad inhibidora de la quinasa, específicamente actividad inhibidora de la RAF quinasa y WO 2007/067444 describe compuestos bicíclicos para el mismo propósito.

55

Es un objetivo de ciertas formas de esta invención proporcionar un compuesto para usar en tratamientos contra el cáncer. En particular, es un objetivo de ciertas modalidades de esta invención proporcionar compuestos que tengan actividad comparable a los tratamientos de cáncer existentes, idealmente mejor actividad.

60

Ciertas modalidades de esta invención se dirigen a proporcionar compuestos que son adecuados para el tratamiento de cánceres que han sido identificados como que contienen una mutación de la BRAF quinasa, por ejemplo, melanomas humanos, cáncer de tiroides, adenocarcinoma de Barret, carcinomas del tracto biliar, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, colangiocarcinoma, tumores del sistema nervioso central, glioblastomas, astrocitomas, ependimomas, cáncer colorrectal, cáncer de colon de intestino grueso, cáncer gástrico, carcinoma de cabeza y cuello, cánceres hematológicos,

65

leucemia, leucemia linfoblástica aguda, síndromes mielodisplásicos, leucemia mielógena crónica, Linfoma de Hodgkin, Linfoma no Hodgkin, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, adenoma pituitario, cáncer de próstata, cáncer renal, sarcoma, melanoma uveal y cáncer de piel. Ciertas modalidades de esta invención se dirigen a proporcionar compuestos que son adecuados para el tratamiento de cánceres identificados como que contienen la mutación BRAF<sup>V600E</sup>. Por ejemplo, mutación BRAF<sup>V600E</sup> en melanoma, BRAF<sup>V600E</sup> en cáncer colorrectal, BRAF<sup>V600E</sup> en cáncer papilar de tiroides, BRAF<sup>V600E</sup> cánceres serosos de ovarios de bajo grado, BRAF<sup>V600E</sup> en glioma, BRAF<sup>V600E</sup> cánceres hepatobiliares, BRAF<sup>V600E</sup> en leucemia de células pilosas, BRAF<sup>V600E</sup> en cáncer de células no pequeñas, y BRAF<sup>V600E</sup> en astrocitoma pilocítico.

El tratamiento con el inhibidor de RAF de melanomas BRAF<sup>WT</sup> RAS-mutantes, se ha asociado con otros cánceres de piel, como el carcinoma cutáneo de células escamosas debido a la activación paradójica de la vía MAPK. Por lo tanto, existe una necesidad clínica de nuevos agentes dirigidos a la vía MAPK que no tengan estas propiedades indeseables. Ciertas modalidades de esta invención se dirigen a proporcionar compuestos que muestran efectos secundarios reducidos. Por ejemplo, ciertas modalidades de esta invención se dirigen a proporcionar compuestos que muestran una activación paradójica reducida de la vía MAPK en células BRAF<sup>WT</sup> y que inhiben la vía MAPK en concentraciones terapéuticamente relevantes.

Ciertas modalidades de esta invención se dirigen a proporcionar compuestos que muestran una inhibición sostenida de la vía MAPK durante 24 horas en líneas celulares que se sabe que experimentan una reactivación de la vía MAPK después del tratamiento con los inhibidores de RAF dabrafenib y vemurafenib. Ciertas modalidades también se dirigen a reducir activación paradójica de la vía MAPK comparada con dabrafenib y/o vemurafenib.

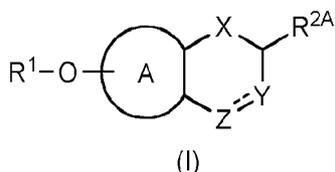
Es un objetivo de ciertas modalidades de esta invención proporcionar compuestos que muestren una citotoxicidad reducida en relación con los compuestos de la técnica anterior y las terapias existentes.

Otro objetivo de ciertas modalidades de esta invención es proporcionar compuestos con un perfil farmacocinético conveniente y una duración adecuada de la acción después de la dosificación. Otro objetivo de ciertas modalidades de esta invención es proporcionar compuestos en los que el o los fragmentos metabolizados del fármaco después de la absorción sean GRAS (Generalmente Considerado Como Seguro).

Ciertas modalidades de la presente invención satisfacen algunos o todos los objetivos anteriores.

#### Resumen de la descripción

En un aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



en donde  
A es un anillo de fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo el cual está sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido A contiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: halo, =O, -CN, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup> y SOR<sup>A</sup>;

R<sup>1</sup> es una fracción heterocíclica sustituida o no sustituida que contiene 5 o 6 átomos en un solo anillo o 8, 9, 10 o 11 átomos en un sistema de anillos bicíclico fusionado, cuando está sustituido R<sup>1</sup> contiene 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de: halo, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, =O, -OC(O)R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>C</sup>, -C(O)OR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>C(O)R<sup>C</sup>, -C(O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>, -SOR<sup>C</sup>, -NR<sup>A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -CN, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo;

X es N, O o S;

Y es -CR<sup>2B</sup>W o -CW;

W representa: -het<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> o -het<sup>2</sup>, en el cual het<sup>1</sup> es un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros, y het<sup>2</sup> es un sistema de anillos heterocíclico que contiene 8, 9 o 10 átomos en un sistema de anillos bicíclico fusionado; y en el cual cada uno de het<sup>1</sup> y het<sup>2</sup> puede ser independientemente sustituido o no sustituido y contienen 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de: halo, -OR<sup>A</sup>, -CN, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, en los cuales los grupos alquilo, haloalquilo y cicloalquilo antes mencionados también pueden estar en sí mismos sustituidos o no sustituidos con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de: -OR<sup>A</sup>, -CN, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>;

Z es N, O, S, -CR<sup>2C</sup>, -CR<sup>2C</sup>R<sup>2D</sup>;

R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son cada uno independientemente seleccionados en cada aparición de: H, halo, -OR<sup>A</sup>, -CN, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo;

5  $R^3$  es seleccionado de sustituido o no sustituido:  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  haloalquilo, una fracción carbocíclica o una fracción heterocíclica, en donde la fracción carbocíclica y la fracción heterocíclica contienen 5 o 6 átomos en un solo anillo u 8, 9 o 10 átomos en un sistema de anillos bicíclico fusionado, y cuando está sustituido  $R^3$  contiene 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de: halo,  $-OR^A$ ,  $-NR^A R^B$ ,  $-SO_2 R^C$ ,  $-SOR^C$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{1-4}$  haloalquilo,  $C_{3-6}$  cicloalquilo en los cuales los grupos alquilo, haloalquilo y cicloalquilo antes mencionados también pueden estar en sí mismos sustituidos o no sustituidos con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de:  $-OR^A$ ,  $-CN$ ,  $-SOR^C$ , y  $-NR^A R^B$ ;

$R^A$  y  $R^B$  son cada uno independientemente seleccionados de H,  $C_{1-4}$  alquilo y  $C_{1-4}$  haloalquilo; y

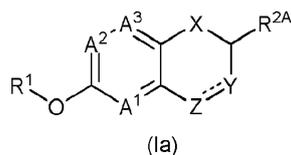
10  $R^C$  es seleccionado de  $C_{1-4}$  alquilo y  $C_{1-4}$  haloalquilo.

La presente invención proporciona sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) y todas las otras fórmulas descritas aquí.

15  $Het^1$  puede ser un cicloalquilo o anillo heterocíclico de cinco o seis miembros, y  $het^2$  puede ser un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico que contiene 8, 9 o 10 átomos en un sistema de anillos bicíclico fusionado. Preferentemente,  $het^1$  es un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros y  $het^2$  es un sistema de anillos heterocíclico que contiene 8, 9 o 10 átomos en un sistema de anillos bicíclico fusionado.

20 El anillo A se fusiona con el anillo que contiene X, Y y Z. Los dos anillos fusionados comparten dos átomos de carbono en el punto de fusión, como entenderán los expertos en la técnica.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia)

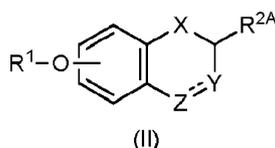


30

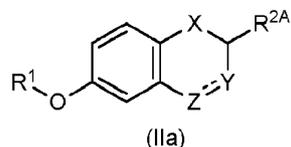
en donde  $A^1$ ,  $A^2$  y  $A^3$  son cada uno independientemente seleccionados de  $CR^4$  o N, y  $R^4$  es independientemente seleccionado en cada aparición de: halo,  $-OR^A$ ,  $-NR^A R^B$ ,  $=O$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{1-4}$  haloalquilo y  $C_{3-6}$  cicloalquilo.

35

En modalidades preferidas A es fenilo. Así, en una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II):



45 En modalidades preferidas, se proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa):

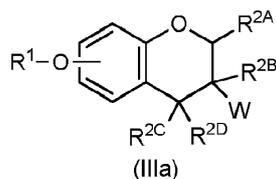


55 En modalidades X es O o S. Preferentemente, X es O.

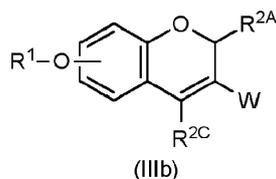
En ciertas modalidades Z es O,  $CR^{2C}$  o  $CR^{2C}R^{2D}$ . En ciertas modalidades Z es O y Y es  $CR^{2B}W$ . En ciertas modalidades Z es  $CR^{2C}R^{2D}$  y Y es  $CR^{2B}W$ . En ciertas modalidades Z es  $CR^{2C}$  y Y es CW.

60 En ciertas modalidades X es O, Z es  $CR^{2C}R^{2D}$  y Y es  $CR^{2B}W$ . Así, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (IIIa):

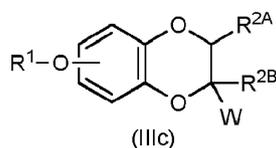
65



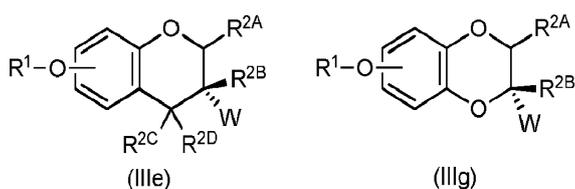
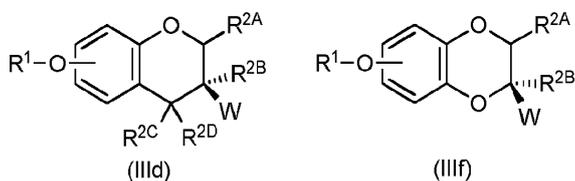
10 En ciertas modalidades X es O, Z es CR<sup>2C</sup> y Y es CW. Así, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (IIIb):



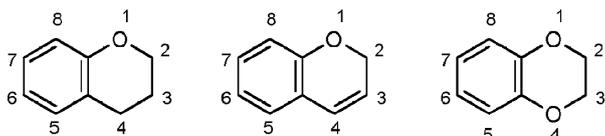
20 En ciertas modalidades X es O, Z es O y Y es CR<sup>2B</sup>W. Así, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (IIIc):



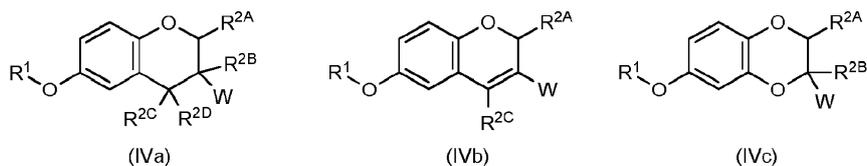
30 En ciertas modalidades, el compuesto de las Fórmulas (IIIa) y (IIIc) puede ser enantiómeros individuales. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (IIIa) pueden ser compuestos de la Fórmula (IIIe) o (IIIg) y los compuestos de la Fórmula (IIIc) pueden ser compuestos de la Fórmula (IIIe) y (IIIg):



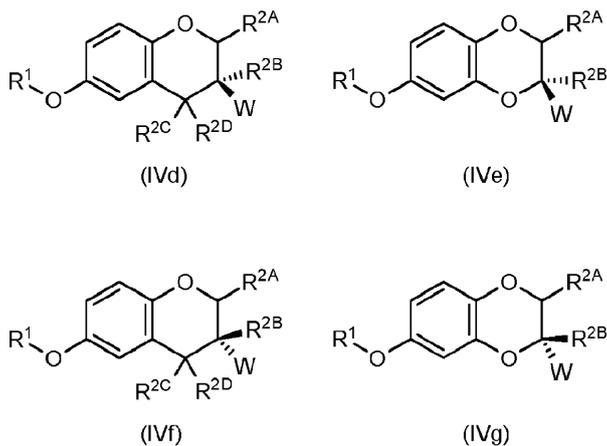
45 El sistema de anillos bicíclico central del compuesto de la Fórmula (IIIa) es un anillo de cromano. El sistema de anillos bicíclico central del compuesto de la Fórmula (IIIb) es un anillo de cromeno. El sistema de anillos bicíclico central del compuesto de la Fórmula (IIIc) es un anillo de dihidrobenzodioxina. Cada uno de los sistemas de anillos bicíclicos centrales se sustituye con -O-R<sup>1</sup>. Los átomos de cada uno de los grupos bicíclicos centrales se enumeran como se ilustra más abajo.



60 El sustituyente -O-R<sup>1</sup> en el cromano, cromeno o dihidrobenzodioxina de las Fórmulas (IIIa), (IIIb) y (IIIc) respectivamente puede ser sustituido en las posiciones 5, 6, 7, u 8. Preferentemente -O-R<sup>1</sup> es sustituido en la posición 6. Cuando -OR<sup>1</sup> es sustituido en la posición 6 del cromano, cromeno o dihidrobenzodioxina de las Fórmulas (IIIa), (IIIb) y (IIIc) respectivamente se proporciona un compuesto de las Fórmulas (IVa), (IVb) y (IVc):



10 En una modalidad, los compuestos de la invención son enantiómeros individuales. Así, como se indica más abajo, los compuestos de la presente invención pueden ser un compuesto de las Fórmulas (IVd), (IVe), (IVf) o (IVg):



30 En una modalidad preferida  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  y  $R^{2D}$  son cada uno H. Es particularmente preferido que  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  y  $R^{2D}$  sean cada uno H en los compuestos de las Fórmulas (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf) y (IVg) como sea apropiado.

35  $R^1$  puede ser seleccionado de sustituido o no sustituido: piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, dihydroquinolinilo, quinolinona-ilo, tetrahydroquinolinona-ilo, dihydroquinolinona-ilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, dihydroisoquinolinilo, isoquinolinona-ilo, tetrahydroisoquinolinona-ilo, dihydroisoquinolinona-ilo, naptiridinilo, oxo-naptiridinilo, dihidronaptiridinilo, tetrahidronaptiridinilo, oxo-tetrahidronaptiridinilo, dihidropirrolpiridinona (opcionalmente una 1,3-dihidropirrolpiridinona) y oxo-dihidro-H-naptiridinilo. Preferentemente,  $R^1$  es piridilo sustituido o no sustituido, oxo-dihidro-H-naptiridinilo sustituido o no sustituido, o dihidropirrolpiridinona sustituida o no sustituida (opcionalmente una 1,3-dihidropirrolpiridinona). Además, preferentemente,  $R^1$  es metilpiridilo u oxo-dihidro-H-naptiridinilo.

45 En modalidades  $R^1$  es una fracción heterocíclica sustituida o no sustituida que contiene 6 átomos en un solo anillo o 10 átomos en un sistema de anillos bicíclico fusionado.  $R^1$  puede ser una fracción heterocíclica sustituida o no sustituida, en donde la fracción heterocíclica es un anillo aromático de 6 miembros o sistema de anillos bicíclico fusionado que es aromático o no saturado que contiene 10 átomos. Opcionalmente, la fracción heterocíclica contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S. Preferentemente, la fracción heterocíclica contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno.

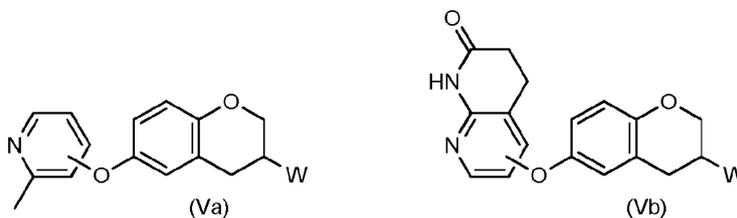
50 Cuando  $R^1$  está sustituido, está sustituido preferentemente con halo,  $-OR^A$ ,  $-NR^A R^B$ ,  $=O$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{1-4}$  haloalquilo,  $-NR^A C(O)R^C$ ,  $-C(O)NR^A R^B$ ,  $-NR^A SO_2 R^C$  o  $-SO_2 NR^A R^B$ . Preferentemente  $R^1$  está sustituido con  $-NR^A C(O)R^C$ ,  $-C(O)NR^A R^B$ ,  $-NR^A SO_2 R^C$  o  $-SO_2 NR^A R^B$ .

55 En modalidades preferidas cuando  $R^1$  está sustituido, está sustituido preferentemente con flúor, cloro,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-OMe$ ,  $-NHMe$ ,  $-NMe_2$ ,  $=O$ ,  $-CN$ , metilo, trifluorometilo,  $-NHC(O)Me$ ,  $-NMeC(O)Me$ ,  $-NHC(O)Et$ ,  $-NMeC(O)Et$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHMe$ ,  $-C(O)NMe_2$ ,  $-C(O)NHEt$ ,  $-NHSO_2 Me$ ,  $-NMeSO_2 Me$ ,  $-SO_2 NH_2$ ,  $-SO_2 NHMe$ ,  $-SO_2 NMe_2$ . Preferentemente  $R^1$  está sustituido con metilo o  $=O$ .

60  $R^1$  puede ser seleccionado de: piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, dihydroquinolinilo, quinolinona-ilo, tetrahydroquinolinona-ilo, dihydroquinolinona-ilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, dihydroisoquinolinilo, isoquinolinona-ilo, tetrahydroisoquinolinona-ilo, dihydroisoquinolinona-ilo, naptiridinilo, oxo-naptiridinilo, dihidronaptiridinilo, tetrahidronaptiridinilo, oxo-tetrahidronaptiridinilo, dihidropirrolpiridinona (opcionalmente una 1,3-dihidropirrolpiridinona), y oxo-dihidro-H-naptiridinilo sustituido o no sustituido. Preferentemente,  $R^1$  es piridilo sustituido o no sustituido, dihidropirrolpiridinona (opcionalmente una 1,3-dihidropirrolpiridinona) o oxo-dihidro-H-naptiridinilo sustituido o no sustituido. Además, preferentemente,  $R^1$  es metilpiridilo u oxo-dihidro-H-naptiridinilo.

65

En una modalidad, se proporciona un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) en donde R<sup>1</sup> es metilpiridilo u oxodihidro-H-naptiridinilo. Por ejemplo, se proporciona un compuesto de la Fórmula (IVa) en donde R<sup>1</sup> es metilpiridilo u oxodihidro-H-naptiridinilo y R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son cada uno H. Así, en una modalidad se proporciona un compuesto de las Fórmulas (Va) y (Vb):



5

10

15 Het<sup>1</sup> y het<sup>2</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos. Het<sup>1</sup> y het<sup>2</sup> pueden no estar sustituidos con un grupo oxo, por ejemplo, la pirolidinona no es un grupo het<sup>1</sup> y la purinona no es un grupo het<sup>2</sup> porque los grupos contienen un grupo oxo sustituido. En una modalidad het<sup>2</sup> no es purinona.

20

En modalidades, W representa -het<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> o -het<sup>2</sup>, en donde het<sup>1</sup> es un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido o no sustituido, y

het<sup>2</sup> es un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico sustituido o no sustituido, que contiene 8, 9 o 10 átomos en un sistema de anillos bicíclico fusionado.

25 En modalidades, W representa -het<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> o -het<sup>2</sup>, en donde het<sup>1</sup> es un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido o no sustituido, y

het<sup>2</sup> es un sistema de anillos heterocíclico sustituido o no sustituido, que contiene 8, 9 o 10 átomos en un sistema de anillos bicíclico fusionado.

30 En modalidades, W representa -het<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> o -het<sup>2</sup>, en donde het<sup>1</sup> está representado por un grupo seleccionado de: C<sub>5-6</sub> cicloalquilo, C<sub>6</sub> arilo, C<sub>5-6</sub> heterocicloalquilo o C<sub>5-6</sub> heteroarilo sustituido o no sustituido, y het<sup>2</sup> está representado por un grupo seleccionado de C<sub>8-10</sub> cicloalquilo, C<sub>10</sub> arilo, C<sub>8-10</sub> heterocicloalquilo o C<sub>8-10</sub> heteroarilo sustituido o no sustituido.

35 En modalidades, W representa -het<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> o -het<sup>2</sup>, en donde het<sup>1</sup> está representado por un grupo seleccionado de: C<sub>5-6</sub> cicloalquilo, C<sub>5-6</sub> heterocicloalquilo o C<sub>5-6</sub> heteroarilo sustituido o no sustituido, y het<sup>2</sup> está representado por un grupo seleccionado de C<sub>8-10</sub> cicloalquilo, C<sub>10</sub> arilo, C<sub>8-10</sub> heterocicloalquilo o C<sub>8-10</sub> heteroarilo sustituido o no sustituido.

40 Het<sup>1</sup> puede ser un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros, y het<sup>2</sup> puede ser un sistema de anillos heterocíclico que contiene 8, 9 o 10 átomos en un sistema de anillos bicíclico fusionado

Preferentemente, het<sup>1</sup> está representado por C<sub>5-6</sub> heteroarilo y het<sup>2</sup> está representado por C<sub>8-10</sub> heteroarilo. Además, preferentemente, het<sup>1</sup> está representado por C<sub>5</sub> heteroarilo.

45 En cualquiera de las modalidades descritas en la presente het<sup>1</sup> puede ser un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 miembros (preferentemente heterocíclico) que está sustituido o no sustituido y het<sup>2</sup> puede ser un sistema de anillos bicíclico carbocíclico o heterocíclico de 9 miembros (preferentemente heterocíclico) que está sustituido o no sustituido.

50 En modalidades het<sup>2</sup> puede ser un sistema de anillos bicíclico con uno de los anillos del sistema de anillos bicíclico siendo un anillo de 5 miembros. Opcionalmente, el anillo de 5 miembros puede estar unido al anillo que contiene X, Y y Z, por ejemplo, el anillo de 5 miembros puede estar unido al cromano, cromeno o dihidrobenzodioxina de las Fórmulas (IIIa), (IIIb) y (IIIc) respectivamente.

En modalidades het<sup>1</sup> y het<sup>2</sup> son no sustituidos.

55 Het<sup>1</sup> puede ser representado por: pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol y triazol sustituido o no sustituido, y het<sup>2</sup> puede ser representado por: indolina, isoindolina, benzodioxano, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, benzodioxolano, indazol, indazolina, bencimidazol, bencimidazolina, benzotiazol, benzoisotiazol, cromano, isocromano, tetralina, isoquinolina, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina y tetrahydroquinoxalina sustituido o no sustituido. Preferentemente, het<sup>1</sup> está representado por: pirazol, imidazol u oxadiazol sustituido o no sustituido y het<sup>2</sup> está representado por bencimidazol sustituido o no sustituido.

60 En una modalidad se proporcionan compuestos en donde W representa -het<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> y het<sup>1</sup> está representado por: pirazol, imidazol u oxadiazol sustituido o no sustituido. En una modalidad alternativa se proporcionan compuestos en donde W representa -het<sup>2</sup> y het<sup>2</sup> está representado por bencimidazol sustituido o no sustituido.

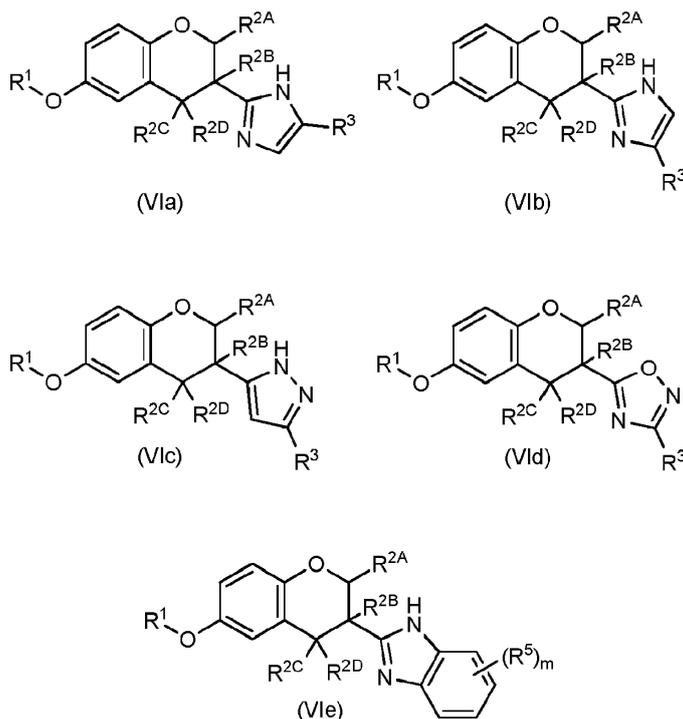
65

En una modalidad se proporcionan compuestos de las Fórmulas (IIIa), (IIIb) y (IIIc), en donde W representa -het<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> y het<sup>1</sup>

está representado por: pirazol, imidazol u oxadiazol sustituido o no sustituido. En una modalidad alternativa se proporcionan compuestos de las Fórmulas (IIIa), (IIIb) y (IIIc), en donde W representa -het<sup>2</sup> y het<sup>2</sup> está representado por bencimidazol sustituido o no sustituido.

5 En una modalidad se proporcionan compuestos de las Fórmulas (IVa), (IVb) y (IVc), en donde W representa -het<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> y het<sup>1</sup> está representado por: pirazol, imidazol u oxadiazol sustituido o no sustituido. En una modalidad alternativa se proporcionan compuestos de las Fórmulas (IVa), (IVb) y (IVc), en donde W representa -het<sup>2</sup> y het<sup>2</sup> está representado por bencimidazol sustituido o no sustituido.

10 En una modalidad, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) son compuestos de las Fórmulas (VIa), (VIb), (VIc), (VI d) o (VIe):

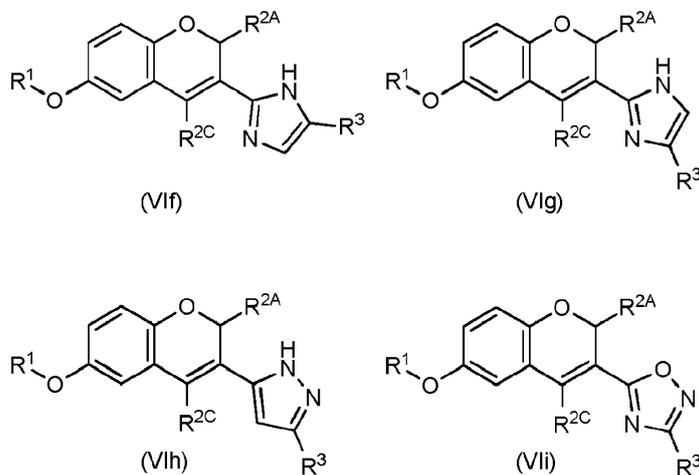


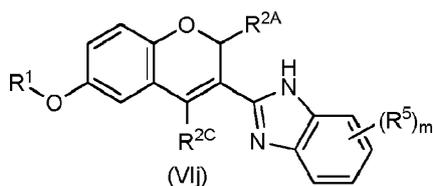
en donde

m es seleccionado de 0, 1 o 2; y

R<sup>5</sup> es independientemente seleccionado en cada aparición de: halo, -OR<sup>A</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo.

En una modalidad, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) son compuestos de las Fórmulas (VI f), (VIg), (VIh), (VIi) o (VIj):





en donde

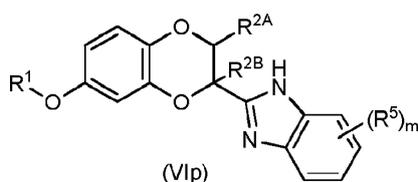
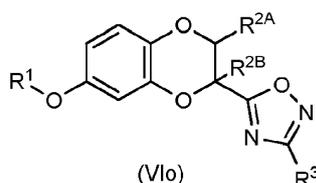
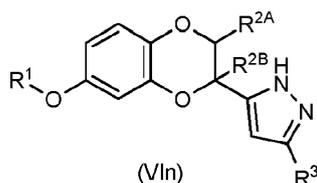
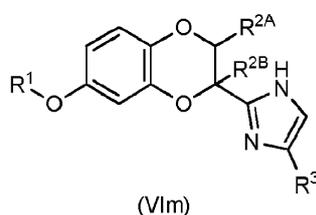
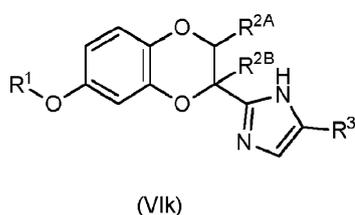
10

m es seleccionado de 0, 1 o 2; y

R<sup>5</sup> es independientemente seleccionado en cada aparición de: halo, -OR<sup>A</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo.

15

En una modalidad, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) son compuestos de las Fórmulas (VIk), (VIIm), (VIIn), (VIo) o (VIp):



45

en donde

m es seleccionado de 0, 1 o 2; y

50

R<sup>5</sup> es independientemente seleccionado en cada aparición de: halo, -OR<sup>A</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo.

En una modalidad se proporcionan compuestos de las Fórmulas (VIa), (VIb), (VIc), (VIId), (VId), (VIe), (VIIf), (VIg), (VIh), (VIi), (VIj) (VIk), (VIIm), (VIIn), (VIo) o (VIp).

55

En una modalidad preferida de los compuestos de (VIa), (VIb), (VIc), (VIId), (VId), (VIe), (VIIf), (VIg), (VIh), (VIi), (VIj) (VIk), (VIIm), (VIIn), (VIo) o (VIp), R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> (como sea apropiado) son cada uno H.

En una modalidad m es 0 o 1. En una modalidad R<sup>5</sup> es halo, preferentemente cloro. En una modalidad preferida m es 0 o 1 y R<sup>5</sup> es halo, preferentemente cloro.

60

En una modalidad, se proporcionan compuestos de las Fórmulas (VIa), (VIb), (VIc), (VIId), (VId), (VIe), (VIIf), (VIg), (VIh), (VIi), (VIj) (VIk), (VIIm), (VIIn), (VIo) o (VIp), en donde R<sup>1</sup> es piridilo sustituido o no sustituido u oxo-dihidro-H-naptiridinilo sustituido o no sustituido, preferentemente en donde R<sup>1</sup> es metilpiridilo u oxo-dihidro-H-naptiridinilo.

65

En modalidades R<sup>3</sup> es seleccionado de: C<sub>1-6</sub> alquilo, una fracción carbocíclica sustituida o no sustituida o una fracción heterocíclica sustituida o no sustituida, en donde la fracción carbocíclica y la fracción heterocíclica contienen 5 o 6 átomos

en un solo anillo aromático u 8, 9 o 10 átomos en un sistema de anillos bicíclico fusionado, en donde un anillo del sistema de anillos bicíclico es aromático.

5  $R^3$  puede ser seleccionado de un: *iso*-propilo, *terc*-butilo, fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzodioxolanilo, indazolilo, indazolinilo, bencimidazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, cromanilo, isocromanilo, tetralinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y tetrahydroquinoxalinilo sustituido o no sustituido.

10 Preferentemente,  $R^3$  puede ser seleccionado de: *terc*-butilo, fenilo, piridilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo y tiofenilo.

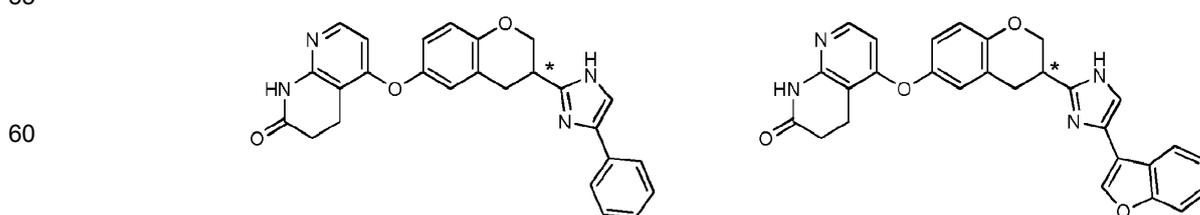
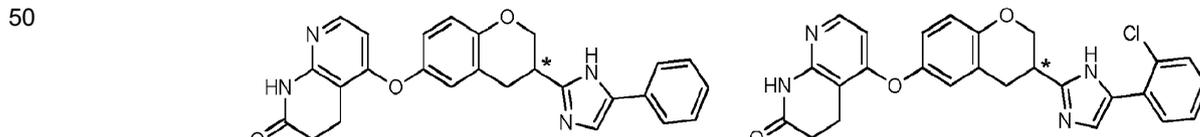
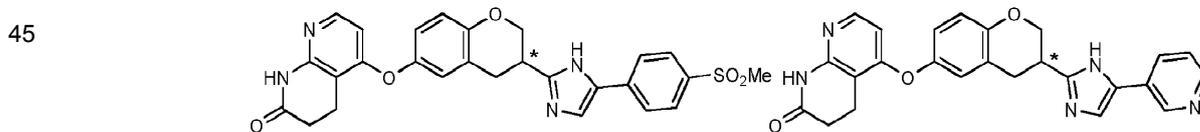
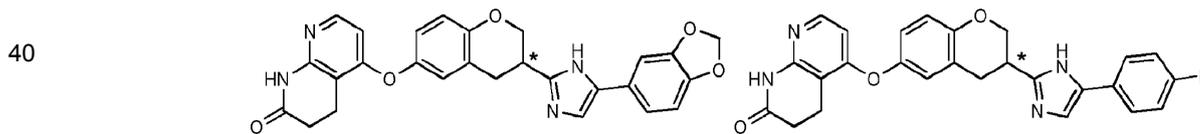
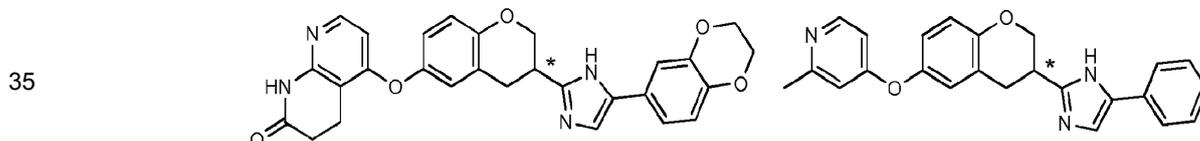
15 Cuando  $R^3$  está sustituido, este puede contener 1 o 2 sustituyentes. Cuando  $R^3$  está sustituido, este puede contener 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de: halo,  $-OR^A$ ,  $-NR^A R^B$ ,  $=O$ ,  $-OC(O)R^C$ ,  $-C(O)R^C$ ,  $-C(O)OR^A$ ,  $-NR^A C(O)R^C$ ,  $-C(O)NR^A R^B$ ,  $-SO_2 R^C$ ,  $-SOR^C$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{1-4}$  haloalquilo y  $C_{3-6}$  cicloalquilo en los cuales los grupos alquilo, haloalquilo y cicloalquilo antes mencionados también pueden estar en sí mismos sustituidos o no sustituidos con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de:  $-OR^A$ ,  $-CN$ ,  $-SOR^C$ , y  $-NR^A R^B$ .

20 En modalidades  $R^3$  es sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionado de: cloro, flúor, metilo, etilo,  $-OMe$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2 Me$ , trifluorometilo y trifluoroetilo, en particular cloro, flúor, metilo, etilo,  $-SO_2 Me$ , trifluorometilo y trifluoroetilo.

25 En modalidades,  $R^A$  y  $R^B$  son cada uno independientemente seleccionados de H, metilo, etilo o trifluorometilo y  $R^C$  es seleccionado de metilo, etilo o trifluorometilo. Preferentemente,  $R^A$  y  $R^B$  son H;  $R^A$  y  $R^B$  son metilo; o  $R^A$  es H y  $R^B$  es metilo. Preferentemente,  $R^C$  es metilo.

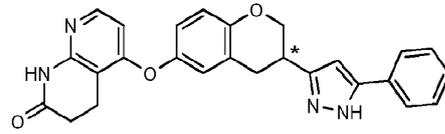
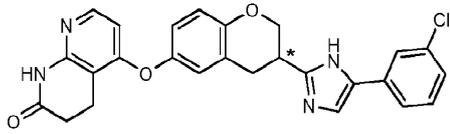
30 Cualquier compuesto de la invención puede ser una mezcla racémica de dos enantiómeros o un enantiómero individual, ya sea el enantiómero (R) o (S). Los compuestos de la invención también pueden ser un enantiómero individual, ya sea el enantiómero (+) o (-), según lo determinado por el grado de rotación de la luz polarizada plana.

En particular, la invención proporciona los siguientes compuestos.

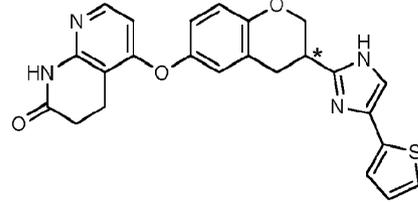
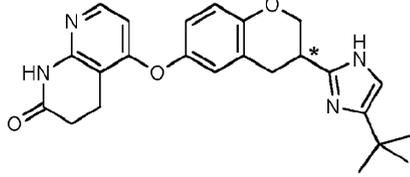


65

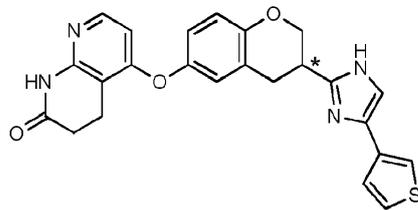
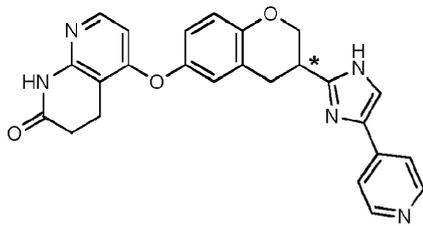
5



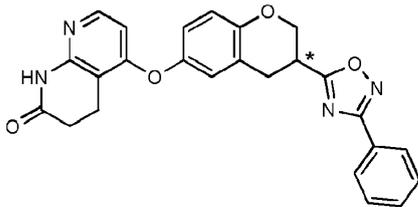
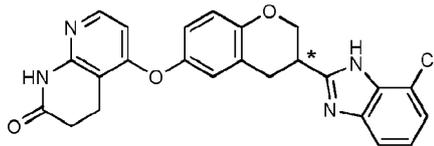
10



15

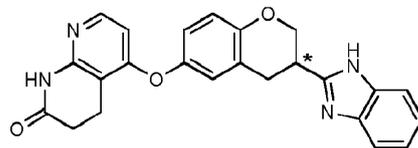
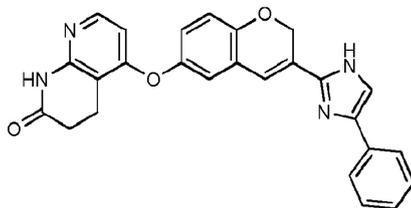


20



25

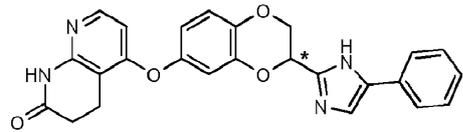
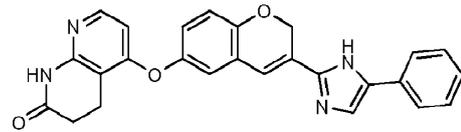
30



35

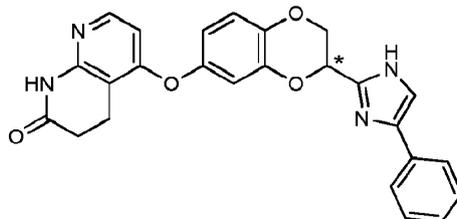
40

45



50

55



60 Algunos de los compuestos anteriores tienen un centro quiral. Ambos enantiómeros de los compuestos anteriores están contemplados por la invención. El centro quiral se indica en los compuestos anteriores con el símbolo a \*. En una modalidad, los compuestos de la invención tienen la configuración (R) en el estereocentro. En una modalidad alternativa los compuestos de la invención tienen la configuración (S) en el estereocentro.

65 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) para el uso como un medicamento.

En otro aspecto, un compuesto de la Fórmula (I) es para usar en el tratamiento de una afección que es modulada por las RAF quinasas, por ejemplo, B-RAF o C-RAF. Generalmente las afecciones que son moduladas por RAF quinasas, opcionalmente B-RAF o C-RAF, son afecciones que serían tratadas por la inhibición de las RAF quinasas, opcionalmente B-RAF o C-RAF, usando un compuesto de la presente invención. Un compuesto de la Fórmula (I) puede ser para usar en el tratamiento de una afección tratable por la inhibición de las RAF quinasas, opcionalmente B-RAF o C-RAF.

La inhibición de la RAF quinasa es relevante para el tratamiento de muchas enfermedades diferentes asociadas con la actividad anormal de la vía MAPK. En modalidades, las afecciones tratables mediante la inhibición de las RAF quinasas, por ejemplo B-RAF o C-RAF, pueden ser seleccionadas de: cáncer, sarcoma, melanoma, cáncer de piel, tumores hematológicos, linfoma, carcinoma y leucemia. Cánceres específicos, sarcomas, melanomas, cáncer de piel, tumores hematológicos, linfomas, carcinomas y leucemia tratable mediante la inhibición de las RAF quinasas, por ejemplo B-RAF o C-RAF, puede ser seleccionado de: adenocarcinoma de Barret; carcinomas del tracto biliar; cáncer de mama; cáncer de cuello uterino; colangiocarcinoma; tumores del sistema nervioso central; tumores primarios del SNC; glioblastomas, astrocitomas; glioblastoma multiforme;ependimomas; tumores secundarios del SNC (metástasis en sistema nervioso central de tumores que se originan fuera del sistema nervioso central); tumores cerebrales; metástasis cerebrales; cáncer colorrectal; carcinoma de colon intestinal grueso; cáncer gástrico; carcinoma de cabeza y cuello; carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; leucemia linfoblástica aguda; leucemia mielógena aguda (AML); síndromes mielodisplásicos; leucemia mielógena crónica; leucemia de células pilosas; linfoma de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; leucemia megacarioblástica; mieloma múltiple; eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; cáncer de pulmón; cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de ovarios; cáncer endometrial; cáncer de páncreas; adenoma pituitario; cáncer de próstata; cáncer renal; melanoma metastásico; melanoma uveal; y cáncer papilar de tiroides.

La inhibición de las RAF quinasas, por ejemplo B-RAF o C-RAF, también puede ser relevante para el tratamiento del síndrome cardio-facio-cutáneo y la enfermedad renal poliquística.

En otro aspecto, un compuesto de la Fórmula (I) es para usar en el tratamiento de una afección que es modulada por una RAF quinasa mutante, por ejemplo, B-RAF<sup>V600E</sup>. Usualmente las afecciones que son moduladas por las RAF quinasas mutantes, opcionalmente B-RAF<sup>V600E</sup>, son afecciones que serían tratadas por la inhibición de RAF quinasas mutantes, opcionalmente B-RAF<sup>V600E</sup>, usando un compuesto de la presente invención. Un compuesto de la Fórmula (I) puede ser para usar en el tratamiento de una afección tratable mediante la inhibición de RAF quinasas mutantes, opcionalmente B-RAF<sup>V600E</sup>. En modalidades, la afección tratable mediante la inhibición de RAF quinasas mutantes, por ejemplo, B-RAF<sup>V600E</sup>, puede ser seleccionado de: BRAF<sup>V600E</sup> en melanoma, BRAF<sup>V600E</sup> en cáncer colorrectal, BRAF<sup>V600E</sup> en cáncer papilar de tiroides, BRAF<sup>V600E</sup> en cánceres serosos de ovarios de bajo grado, BRAF<sup>V600E</sup> en glioma, BRAF<sup>V600E</sup> en cánceres hepatobiliares, BRAF<sup>V600E</sup> en leucemia de células pilosas, BRAF<sup>V600E</sup> en cáncer de células no pequeñas, y BRAF<sup>V600E</sup> en astrocitoma pilocítico.

En una modalidad las afecciones tratables mediante la inhibición de las RAF quinasas, por ejemplo, B-RAF o C-RAF, puede ser seleccionado de melanoma, cáncer de células no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de ovarios, cáncer de tiroides, cáncer de mama y colangiocarcinoma. En particular, la afección tratable mediante la inhibición de las RAF quinasas, por ejemplo, B-RAF o C-RAF, puede ser cáncer colorrectal o melanoma.

La invención contempla un compuesto para usar en métodos de tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente y contempla los compuestos de la invención para usar en un método de tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente.

En un aspecto de la invención, un compuesto de la invención puede ser para usar en el tratamiento de una afección seleccionada de: cáncer, sarcoma, melanoma, cáncer de piel, tumores hematológicos, linfoma, carcinoma y leucemia. Los cánceres específicos, sarcomas, melanomas, cáncer de piel, tumores hematológicos, linfomas, carcinomas y leucemia que pueden tratarse por el compuesto de la invención puede ser seleccionado de: adenocarcinoma de Barret; carcinomas del tracto biliar; cáncer de mama; cáncer de cuello uterino; colangiocarcinoma; tumores del sistema nervioso central; tumores primarios del SNC; glioblastomas, astrocitomas; glioblastoma multiforme;ependimomas; tumores secundarios del SNC (metástasis en sistema nervioso central de tumores que se originan fuera del sistema nervioso central); tumores cerebrales; metástasis cerebrales; cáncer colorrectal; carcinoma de colon intestinal grueso; cáncer gástrico; carcinoma de cabeza y cuello; carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; leucemia linfoblástica aguda; leucemia mielógena aguda (AML); síndromes mielodisplásicos; leucemia mielógena crónica; leucemia de células pilosas; linfoma de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; leucemia megacarioblástica; mieloma múltiple; eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; cáncer de pulmón; cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de ovarios; cáncer endometrial; cáncer de páncreas; adenoma pituitario; cáncer de próstata; cáncer renal; melanoma metastásico; melanoma uveal; y cáncer papilar de tiroides.

En una modalidad, un compuesto de la invención puede ser para usar en el tratamiento de una afección seleccionada de: melanoma, cáncer de células no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de ovarios, cáncer de tiroides, cáncer de mama y colangiocarcinoma. En particular, el compuesto de la invención puede ser para usar en el tratamiento de cáncer colorrectal o melanoma.

En un aspecto de la invención se proporciona un compuesto para usar en un método de tratamiento de una afección que es modulada por las RAF quinasas, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéutica de un compuesto de la invención, a un paciente que lo necesita.

5 El método de tratamiento puede ser un método para tratar una afección tratable mediante la inhibición de las RAF quinasas, por ejemplo B-RAF o C-RAF. Estas afecciones se describen arriba con relación a las condiciones tratables mediante la inhibición de las RAF quinasas.

10 En un aspecto el método puede ser para el tratamiento de una afección seleccionada de: cáncer, sarcoma, melanoma, cáncer de piel, tumores hematológicos, linfoma, carcinoma y leucemia en donde el método comprende administrar una cantidad terapéutica de un compuesto de la invención, a un paciente que lo necesita. Los cánceres específicos, sarcomas, melanomas, cánceres de piel, tumores hematológicos, linfomas, carcinomas y leucemia que pueden tratarse mediante el método de tratamiento pueden ser seleccionados de: adenocarcinoma de Barret; carcinomas del tracto biliar; cáncer de mama; cáncer de cuello uterino; colangiocarcinoma; tumores del sistema nervioso central; tumores primarios del SNC; glioblastomas, astrocitomas; glioblastoma multiforme;ependimomas; tumores secundarios del SNC (metástasis en sistema nervioso central de tumores que se originan fuera del sistema nervioso central); tumores cerebrales; metástasis cerebrales; cáncer colorrectal; carcinoma de colon intestinal grueso; cáncer gástrico; carcinoma de cabeza y cuello; carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; leucemia linfoblástica aguda; leucemia mielógena aguda (AML); síndromes mielodisplásicos; leucemia mielógena crónica; leucemia de células pilosas; linfoma de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; leucemia megacarioblástica; mieloma múltiple; eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; cáncer de pulmón; cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de ovarios; cáncer endometrial; cáncer de páncreas; adenoma pituitario; cáncer de próstata; cáncer renal; melanoma metastásico; melanoma uveal; y cáncer papilar de tiroides.

25 En un aspecto el método puede ser para tratar una afección seleccionada de: melanoma, cáncer de células no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de ovarios, cáncer de tiroides, cáncer de mama y colangiocarcinoma, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéutica de un compuesto de la invención a un paciente que lo necesita. En particular, el método puede ser para tratar cáncer colorrectal o melanoma.

30 En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica, en donde la composición comprende un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 En una modalidad, la composición farmacéutica puede ser un producto de combinación que comprende un agente farmacéuticamente activo adicional. El agente farmacéuticamente activo adicional puede ser un agente antitumoral descrito más abajo.

40 En un aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección que es modulada por las RAF quinasas, por ejemplo, B-RAF o C-RAF. La afección puede ser cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente.

45 En cualquiera de los aspectos o modalidades de la invención, las RAF quinasas pueden ser B-RAF o C-RAF. En cualquiera de los aspectos o modalidades de la invención, la B-RAF quinasa puede ser la B-RAF V600E mutante. Así, los compuestos de la invención pueden ser utilizados en el tratamiento de una afección que es modulada por B-RAF y/o C-RAF. Igualmente, los compuestos de la invención pueden ser utilizados en el tratamiento de afecciones tratables mediante la inhibición de B-RAF y/o C-RAF. Además, los compuestos de la invención pueden ser utilizados en el tratamiento de una afección que es modulada por B-RAF<sup>V600</sup>. Además, los compuestos de la invención pueden ser utilizados en el tratamiento de afecciones tratables mediante la inhibición de B-RAF<sup>V600E</sup>. B-RAF<sup>V600E</sup> es una forma mutante de B-RAF tipo silvestre que se cree que desempeña un papel en la señalización de la vía MAPK aberrante, dando lugar al crecimiento celular incontrolado.

50 En un aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la invención para prevenir el carcinoma cutáneo de células escamosas durante el tratamiento de los melanomas.

Breve descripción de los dibujos

55 Las modalidades de la invención se describen a continuación con referencia a los dibujos acompañantes, en los cuales: La Figura 1 es un gráfico que muestra la reducción de la activación paradójica de la vía MAPK por un compuesto de la invención (Ejemplo 3).

60 Descripción Detallada

Más abajo se dan las definiciones de términos usados en esta solicitud. Cualquier término no definido aquí toma el significado normal del término como lo entendería la persona experta.

65 El término "halo" se refiere a uno de los halógenos, grupo 17 de la tabla periódica. En particular, el término se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Preferentemente, el término se refiere a flúor o cloro.

- 5 El término "C<sub>1-6</sub> alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo. Los grupos alquilenos también pueden ser lineales o ramificados y pueden tener dos lugares de unión al resto de la molécula. Además, un grupo alquilenos puede, por ejemplo, corresponder a uno de los grupos de grupos enumerados en este párrafo. Los grupos alquilo y alquilenos pueden ser sustituidos o no sustituidos por uno o más sustituyentes. Los posibles sustituyentes se describen más abajo. Los sustituyentes para el grupo alquilo pueden ser halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo, OH, C<sub>1-6</sub> alcoxi.
- 10 El término "C<sub>1-6</sub> alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que está unido a una molécula a través de oxígeno. Esto incluye las fracciones en las cuales la parte alquilo puede ser lineal o ramificada y puede contener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo. Por lo tanto, el grupo alcoxi puede ser metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *tert*-butoxi, *n*-pentoxi y *n*-hexoxi. La parte alquilo del grupo alcoxi puede ser sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes. Los posibles sustituyentes se describen más abajo. Los sustituyentes para el grupo alquilo pueden ser halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo, OH, C<sub>1-6</sub> alcoxi.
- 20 El término "C<sub>1-6</sub> haloalquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos sustituida con al menos un átomo de halógeno independientemente seleccionado en cada aparición, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo. El átomo de halógeno puede estar presente en cualquier posición en la cadena de hidrocarburo. Por ejemplo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo puede referirse a clorometilo, flourometilo, trifluorometilo, cloroetilo, por ejemplo, 1-clorometilo y 2-cloroetilo, tricloroetilo, por ejemplo, 1,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, fluoroetilo, por ejemplo, 1-fluorometilo y 2-fluoroetilo, trifluoroetilo, por ejemplo, 1,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, cloropropilo, tricloropropilo, fluoropropilo, trifluoropropilo.
- 25 El término "C<sub>2-6</sub> alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene al menos un enlace doble y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El(los) enlace(s) doble(s) puede(n) estar presente(s) como el isómero *E* o *Z*. El enlace doble puede estar en cualquier posición posible de la cadena de hidrocarburo. Por ejemplo, el "C<sub>2-6</sub> alqueno" puede ser etenilo, propenilo, butenilo, butadienilo, pentenilo, pentadienilo, hexenilo y hexadienilo.
- 30 El término "C<sub>2-6</sub> alquino" se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene al menos un enlace triple y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El enlace triple puede estar en cualquier posición posible de la cadena de hidrocarburo. Por ejemplo, el "C<sub>2-6</sub> alquino" puede ser etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.
- 35 El término "C<sub>1-6</sub> heteroalquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S posicionado entre cualquier carbono en la cadena o en un extremo de la cadena. Por ejemplo, la cadena de hidrocarburos puede contener uno o dos heteroátomos. El C<sub>1-6</sub>heteroalquilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o un heteroátomo. Por ejemplo, el "C<sub>1-6</sub> heteroalquilo" puede ser C<sub>1-6</sub> *N*-alquilo, C<sub>1-6</sub> *N,N*-alquilo, o C<sub>1-6</sub> *O*-alquilo.
- 40 El término "carbocíclico" se refiere a un carbono saturado o no saturado que contiene sistema de anillos. Un sistema "carbocíclico" puede ser monocíclico o un sistema de anillos policíclico fusionado, por ejemplo, bicíclico o tricíclico. Una fracción "carbocíclica" puede contener de 3 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, de 3 a 8 átomos de carbono en un sistema monocíclico y de 7 a 14 átomos de carbono en un sistema policíclico. "Carbocíclico" abarca las fracciones cicloalquilo, las fracciones cicloalqueno, el sistema de anillos arilo y el sistema de anillos fusionados que incluyen una porción aromática.
- 45 El término "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillos saturado o no saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S. Un sistema "heterocíclico" puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, por ejemplo 1 o 2. Un sistema "heterocíclico" puede ser monocíclico o un sistema de anillos policíclico fusionado, por ejemplo, bicíclico o tricíclico. Una fracción "heterocíclica" puede contener de 3 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, de 3 a 8 átomos de carbono en un sistema monocíclico y de 7 a 14 átomos de carbono en un sistema policíclico. "Heterocíclico" abarca las fracciones heterocicloalquilo, las fracciones heterocicloalqueno y las fracciones heteroaromáticas. Por ejemplo, el grupo heterocíclico puede ser: oxirano, aziridina, azetidina, oxetano, tetrahidrofurano, pirrolidina, imidazolidina, succinimida, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, y tetrahidropirano.
- 50 El término "C<sub>3-8</sub> cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo saturado que contiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Por ejemplo, el "C<sub>3-8</sub>cicloalquilo" puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.
- 60 El término "C<sub>3-8</sub> cicloalqueno" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos no saturado que contiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono que no es aromático. El anillo puede contener más de un enlace doble siempre que el sistema de anillos no sea aromático. Por ejemplo, el "C<sub>3-8</sub> cicloalquilo" puede ser ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadieno, ciclooctenilo y cicloatadienilo.
- 65 El término "C<sub>3-8</sub> heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos saturado que contiene 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo dentro del anillo seleccionado de N, O y S. Por ejemplo, puede haber

1, 2 o 3 heteroátomos, opcionalmente 1 o 2. El "C<sub>3-8</sub>heterocicloalquilo" puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. El "C<sub>3-8</sub> heterocicloalquilo" puede tener uno o más, por ejemplo, uno o dos enlaces al resto de la molécula: estos enlaces pueden ser a través de cualquiera de los átomos en el anillo. Por ejemplo, el "C<sub>3-8</sub>heterocicloalquilo" puede ser oxirano, aziridina, azetidina, oxetano, tetrahidrofurano, pirrolidina, imidazolidina, succinimida, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, y tetrahidropirano.

El término "C<sub>3-8</sub> heterocicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos insaturado, que no es aromático, que contiene 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono y al menos un heteroátomo dentro del anillo seleccionado de N, O y S. Por ejemplo puede haber 1, 2 o 3 heteroátomos, opcionalmente 1 o 2. El "C<sub>3-8</sub> heterocicloalquenilo" puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. El "C<sub>3-8</sub>heterocicloalquenilo" puede tener uno o más, por ejemplo uno o dos enlaces al resto de la molécula: estos enlaces pueden ser a través de cualquiera de los átomos en el anillo. Por ejemplo, el "C<sub>3-8</sub> heterocicloalquilo" puede ser tetrahidropiridina, dihidropirano, dihidrofurano, pirrolina.

El término "aromático" cuando se aplica a un sustituyente como un todo, significa un solo anillo o sistema de anillo policíclico con  $4n + 2$  electrones en un sistema  $\pi$  conjugado dentro del anillo o sistema de anillos donde todos los átomos que contribuyen al sistema  $\pi$  conjugado están en el mismo plano.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo aromático. El sistema de anillos tiene  $4n + 2$  electrones en un sistema  $\pi$  conjugado dentro de un anillo donde todos los átomos que contribuyen al sistema  $\pi$  conjugado están en el mismo plano. Por ejemplo, el "arilo" puede ser fenilo y naftilo. El sistema arilo en sí mismo puede estar sustituido con otros grupos.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo aromático con al menos un heteroátomo dentro de un solo anillo o dentro de un sistema de anillos fusionado, seleccionado de O, N y S. El anillo o sistema de anillos tiene  $4n + 2$  electrones en un sistema  $\pi$  conjugado donde todos los átomos que contribuyen al sistema  $\pi$  conjugado están en el mismo plano. Por ejemplo, el "heteroarilo" puede ser imidazol, tieno, furano, tiantreno, pirrol, bencimidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina e indol.

El término "alcarilo" se refiere a un grupo arilo, como el definido anteriormente, unido a un C<sub>1-4</sub> alquilo, donde el grupo C<sub>1-4</sub> alquilo proporciona la unión al resto de la molécula.

El término "alkheteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo, como el definido anteriormente, unido a un C<sub>1-4</sub> alquilo, donde el grupo alquilo proporciona la unión al resto de la molécula.

El término "halógeno" en la presente descripción incluye referencia a F, Cl, Br y I. El halógeno puede ser Cl. El halógeno puede ser F.

Un enlace que termina en un

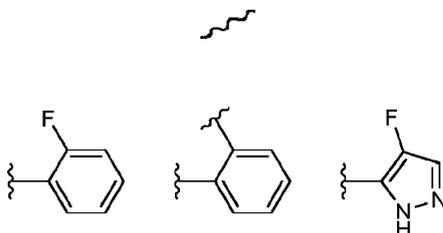


representa que el enlace se conecta a otro átomo que no se muestra en la estructura. Un enlace que termina dentro de una estructura cíclica y no termina en un átomo de la estructura del anillo representa que el enlace puede estar conectado a cualquiera de los átomos en la estructura del anillo donde lo permita la valencia.

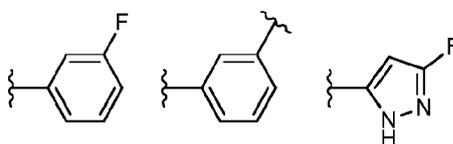
Cuando una fracción está sustituida, puede estar sustituida en cualquier punto de la fracción donde sea químicamente posible y compatible con los requisitos de valencia atómica. La fracción puede estar sustituida por uno o más sustituyentes, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes; opcionalmente hay 1 o 2 sustituyentes en un grupo. Cuando hay dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. El o los sustituyentes pueden seleccionarse de: OH, NHR<sup>9</sup>, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, C(O)H, acilo, aciloxi, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, nitro, halo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>3-8</sub> cicloalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, arilo, heteroarilo o alcarilo. Cuando el grupo que va a ser sustituido es un grupo alquilo, el sustituyente puede ser =O. Cuando la fracción está sustituida con dos o más sustituyentes y dos de los sustituyentes están adyacentes los sustituyentes adyacentes pueden formar un anillo C<sub>4-8</sub> junto con los átomos de la fracción en el que están sustituidos los sustituyentes, en donde el anillo C<sub>4-8</sub> es un anillo de hidrocarburos saturado o insaturado con 4, 5, 6, 7, o 8 átomos de carbono o un anillo de hidrocarburos saturado o insaturado con 4, 5, 6, 7, o 8 átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos.

Los sustituyentes solo están presentes en posiciones en las que son químicamente posibles, la persona experta en la técnica puede decidir (ya sea de manera experimental o teórica) sin un esfuerzo inapropiado qué sustituciones son químicamente posibles y cuáles no.

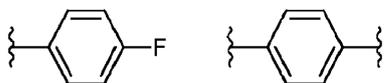
La sustitución orto, meta y para son términos bien comprendidos en la técnica. Para que no hayan dudas, la sustitución "orto" es un patrón de sustitución donde los carbonos adyacentes poseen un sustituyente, ya sea un grupo simple, por ejemplo, el grupo flúor en el ejemplo a continuación, u otras porciones de la molécula, como lo indica el enlace que termina en



La sustitución "meta" es un patrón de sustitución en el que dos sustituyentes están en los carbonos, uno de los carbonos se elimina uno del otro, es decir, con un solo átomo de carbono entre los carbonos sustituidos. En otras palabras, hay un sustituyente en el segundo átomo alejado del átomo con otro sustituyente. Por ejemplo, los grupos más abajo son meta sustituidos.



La sustitución "para" es un patrón de sustitución donde dos sustituyentes están en los carbonos, dos carbonos se eliminan uno del otro, es decir, con dos átomos de carbono entre los carbonos sustituidos. En otras palabras, hay un sustituyente en el tercer átomo alejado del átomo con otro sustituyente. Por ejemplo, los grupos más abajo son para sustituidos.



Por "acilo" se entiende un radical orgánico derivado de, por ejemplo, un ácido orgánico mediante la eliminación del grupo hidroxilo, por ejemplo, un radical que tiene la fórmula  $R-C(O)-$ , donde R puede ser seleccionado de H,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{3-8}$  cicloalquilo, grupo fenilo, bencilo o fenetilo, por ejemplo, R es H o  $C_{1-3}$ alquilo. En una modalidad, el acilo es alquil-carbonilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, propionilo y butirilo. Un grupo acilo particular es acetilo.

A lo largo de la descripción la divulgación de un compuesto también abarca sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y estereoisómeros de los mismos. Cuando un compuesto tiene un estereocentro, tanto los estereoisómeros (R) y (S) se contemplan por la invención, igualmente en la presente solicitud se completan mezclas de estereoisómeros o una mezcla racémica. Cuando un compuesto de la invención tiene dos o más estereocentros, se contempla cualquier combinación de estereoisómeros (R) y (S). La combinación de los estereoisómeros (R) y (S) puede dar como resultado una mezcla diastereomérica o un diastereoisómero individual. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como un estereoisómero individual o pueden ser mezclas de estereoisómeros, por ejemplo, mezclas racémicas y otras mezclas enantioméricas y mezclas diastereoméricas. Cuando la mezcla es una mezcla de enantiómeros, el exceso enantiomérico puede ser cualquiera de los descritos anteriormente. Cuando el compuesto es un estereoisómero individual, los compuestos todavía pueden contener otros diastereoisómeros o enantiómeros como impurezas. Por lo tanto, un estereoisómero individual no tiene necesariamente un exceso enantiomérico (e.e.) o un exceso diastereomérico (d.e.) del 100 %, pero podría tener un e.e. o d.e. de aproximadamente al menos 85 %

En modalidades, cuando hay un enantiómero individual de los compuestos de la invención, los compuestos de la invención pueden tener una pureza enantiomérica de al menos aproximadamente 90 % de exceso enantiomérico (ee), al menos aproximadamente 95 % de exceso enantiomérico (ee), al menos aproximadamente 98 % de exceso enantiomérico (ee), al menos aproximadamente 99 % de exceso enantiomérico (ee), o 100 % de exceso enantiomérico (ee). En modalidades, cuando hay una mezcla de enantiómeros de los compuestos de la invención, los compuestos de la invención pueden ser una mezcla racémica o cualquier otra mezcla de enantiómeros, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden tener una pureza enantiomérica de al menos aproximadamente 50 % de exceso enantiomérico (ee), al menos aproximadamente 60 % de exceso enantiomérico (ee), al menos aproximadamente 70 % de exceso enantiomérico (ee), al menos aproximadamente 80 % de exceso enantiomérico (ee), al menos aproximadamente 90 % de exceso enantiomérico (ee), o al menos aproximadamente 95 % de exceso enantiomérico (ee).

La invención contempla sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I). Estas pueden incluir las sales de adición de ácido y de base de los compuestos. Estas pueden ser sales de adición de ácido y de base de los compuestos. Además, la invención contempla solvatos de los compuestos. Estos pueden ser hidratos u otras formas solvatadas del compuesto.

5

Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocioruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 1,5-naftalenodisulfonato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

10

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicálcico. Para un estudio sobre sales adecuadas, ver "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

15

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse por uno o más de tres métodos:

20

(i) haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula (I) con el ácido o base deseado;

(ii) eliminando un grupo protector ácido o base lábil de un precursor adecuado del compuesto de la Fórmula (I) o mediante la apertura de un anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o una lactama, usando el ácido o la base deseada; o

25

(iii) convirtiendo una sal del compuesto de la Fórmula (I) a otro mediante la reacción con un ácido o base apropiado mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

30

Las tres reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal resultante puede precipitarse y recogerse por filtración o puede ser recuperada por evaporación del solvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizado hasta casi no ionizado.

35

Los compuestos de la invención pueden existir en las formas solvatada y no solvatada. El término 'solvato' se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas del solvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

40

Incluidos dentro del alcance de la invención están los complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-huésped en los que, a diferencia de los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ser ionizados, parcialmente ionizados, o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, ver J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Haleblan (agosto 1975).

45

En lo sucesivo, todas las referencias a compuestos de cualquier fórmula incluyen referencias a sales, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de sales de los mismos.

50

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de una serie de fórmulas como se definen en la presente descripción que incluyen todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluidos los isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se define en lo sucesivo y los compuestos de la invención marcados con isótopos.

55

Antes de la purificación, los compuestos de la presente invención pueden existir como una mezcla de enantiómeros dependiendo del procedimiento sintético usado. Los enantiómeros pueden separarse por técnicas convencionales conocidos en la técnica. Así, la invención cubre enantiómeros individuales así como sus mezclas.

60

Para algunas de las etapas del proceso de preparación de los compuestos de la Fórmula (I), puede ser necesario proteger funciones reactivas potenciales que no se desean reaccionar y, en consecuencia, romper dichos grupos protectores. En tal caso, se puede usar cualquier radical protector compatible. En particular, pueden usarse los métodos de protección y desprotección como los descritos por T.W. GREENE (Protective groups in Organic Synthesis, A. Wiley- Interscience Publication, 1981) o por P. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994). Todas las reacciones anteriores y las preparaciones de nuevos materiales de partida usados en los métodos anteriores son reactivos y condiciones de reacción convencionales y apropiados para su desempeño o preparación, así como los procedimientos para aislar los

65

productos deseados serán bien conocidos por los expertos en la técnica con referencia a los precedentes de la literatura y los ejemplos y preparaciones de la misma.

5 Además, los compuestos de la presente invención así como intermediarios para la preparación de los mismos pueden purificarse de acuerdo con varios métodos bien conocidos, tal como, por ejemplo cristalización o cromatografía.

El compuesto para usar en el tratamiento de cáncer, sarcoma, melanoma, cáncer de piel, tumores hematológicos, linfoma, carcinoma y leucemia como se define aquí antes puede aplicarse como una terapia única o ser una terapia de combinación con un agente activo adicional.

10 El compuesto para usar en el tratamiento de cáncer, sarcoma, melanoma, cáncer de piel, tumores hematológicos, linfoma, carcinoma y leucemia puede involucrar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

15 (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tal como agentes alquilantes (por ejemplo, cis-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, bendamustina, melfalan, clorambucilo, busulfan, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, pemetrexed, citosina arabinosida, e hidroxiaurea); antibióticos (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa); inhibidores del proteasoma, por ejemplo, carfilzomib y bortezomib; terapia de interferón; e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, mitoxantrona y camptotecina);

25 (ii) agentes citostáticos como los antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa tal como finasteride;

30 (iii) agentes anti-invasión, por ejemplo, dasatinib y bosutinib (SKI-606), e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno de la uroquinasa o anticuerpos contra la heparanasa;

35 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, tales como inhibidores incluyen anticuerpos contra el factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento, por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab, inhibidores de la tirosina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR tal como gefitinib, erlotinib y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de la tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib); inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de la insulina; moduladores de proteínas reguladoras de la apoptosis celular (por ejemplo, inhibidores de Bcl-2); inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas tal como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina quinasa (por ejemplo, inhibidores de señalización de Ras/RAF tales como inhibidores de la farnesilo transferasa, por ejemplo, sorafenib, tipifarnib y lonafarnib), inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o AKT quinasa, inhibidores de c-kit, inhibidores de quinasa abl, inhibidores de la quinasa PI3, inhibidores de la quinasa P1t3, inhibidores de la quinasa CSF-1R, receptor de IGF, inhibidores de la quinasa; inhibidores de la aurora quinasa e inhibidores de quinasa dependiente de ciclina tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

50 (v) agentes antiangiogénicos, como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial, [por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab (Avastin™); talidomida; lenalidomida; y, por ejemplo, un inhibidor de tirosina quinasa del receptor de VEGF tal como vandetanib, vatalanib, sunitinib, axitinib y pazopanib;

55 (vi) enfoques de terapia génica, que incluye, por ejemplo, enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante;

60 (vii) enfoques de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo terapia de anticuerpos tales como alemtuzumab, rituximab, ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) y ofatumumab; interferones tal como interferón  $\alpha$ ; interleucinas tal como IL-2 (aldesleuquina); inhibidores de interleucina, por ejemplo, Inhibidores de IRAK4; vacunas contra el cáncer que incluyen vacunas profilácticas y de tratamiento tales como vacunas HPV, por ejemplo, Gardasil, Cervarix, Oncophage y Sipuleucel-T (Provenge); moduladores de receptores tipo toll, por ejemplo, agonistas de TLR-7 o TLR-9; y antagonistas de PD-1, antagonistas de PDL-1 y antagonistas de IDO-1; y

65 (viii) agentes citotóxicos, por ejemplo, fludaribina (fludara), cladribina, pentostatina (Nipent™);

(ix) esteroides tales como corticosteroides, que incluyen glucocorticoides y mineralocorticoides, por ejemplo,

aclometasona, dipropionato de aclometasona, aldosterona, amcinonida, beclometasona, dipropionato de beclometasona, betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, valerato de betametasona, budesonida, clobetasona, butirato de clobetasona, propionato de clobetasol, cloprednol, cortisona, acetato de cortisona, cortivazol, deoxicortona, desonide, desoximetasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, isonicotinato de dexametasona, difluorcortolona, flucorolona, flumetasona, flunisolide, fluocinolona, acetónido de fluocinolona, flucinonide, flucortin butilo, fluorocortisona, fluorocortolona, caproato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, fluorometolona, fluprednido, acetato de fluprednido, flurandrenolona, fluticasona, propionato de fluticasona, halcinonida, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, aceponato de hidrocortisona, buprato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, icometasona, enbutato de icometasona, meprednisona, metilprednisolona, mometasona parametasona, furoato de mometasona monohidrato, prednicarbato, prednisolona, prednisona, tixocortol, pivalato de tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, alcohol triamcinolona y sus respectivos derivados farmacéuticamente aceptables. Se puede usar una combinación de esteroides, por ejemplo, una combinación de dos o más esteroides mencionados en este párrafo;

(x) terapias dirigidas, por ejemplo, inhibidores de PI3Kd, por ejemplo, idelalisib y perifosina.

Dicho tratamiento de combinación puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de un intervalo de dosificación terapéuticamente eficaz descrita aquí anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se definió aquí anteriormente y un agente activo adicional. El agente activo adicional puede ser un agente antitumoral como se definió aquí anteriormente para el tratamiento de combinación de una afección modulada por una RAF quinasa, por ejemplo, B-RAF o C-RAF.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto para usar en un método de tratamiento de una afección modulada por una RAF quinasa, por ejemplo, B-RAF o C-RAF que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo simultáneamente, secuencialmente o por separado con un agente antitumoral adicional, como se definió aquí anteriormente, a un paciente que lo necesita.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar simultáneamente, secuencialmente o por separado con un agente antitumoral adicional como se definió aquí anteriormente, en el tratamiento de una afección modulada por una RAF quinasa, por ejemplo, B-RAF o C-RAF.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un uso del compuesto de la Fórmula (I) en combinación con un agente antitumoral como se describió aquí anteriormente. El compuesto de la Fórmula (I) puede ser usado simultáneamente, secuencialmente o por separado con el agente antitumoral adicional. El uso puede ser en un solo producto de combinación que comprende el compuesto de la Fórmula (I) y el agente antitumoral.

De acuerdo con otro aspecto se proporciona un método para proporcionar un producto de combinación, en donde el método comprende proporcionar un compuesto de la Fórmula (I) simultáneamente, secuencialmente o por separado con un agente antitumoral, como se definió aquí anteriormente. El método puede comprender combinar el compuesto de la Fórmula (I) y el agente antitumoral en una forma de dosificación única. Alternativamente, el método puede comprender proporcionar el agente antitumoral como formas de dosificación separadas.

De acuerdo con otro aspecto se proporciona un método para proporcionar un producto de combinación, en donde el método comprende proporcionar un compuesto de la Fórmula (I) simultáneamente, secuencialmente o por separado con un agente antitumoral, como se definió aquí anteriormente. El método puede comprender combinar el compuesto de la Fórmula (I) y el agente antitumoral en una forma de dosificación única. Alternativamente, el método puede comprender proporcionar el agente antitumoral como formas de dosificación separadas.

La afección modulada por una RAF quinasa, por ejemplo, B-RAF o C-RAF, descrita anteriormente puede ser cáncer, sarcoma, melanoma, cáncer de piel, tumores hematológicos, linfoma, carcinoma y leucemia. Más específicamente la afección modulada por una RAF quinasa, por ejemplo, B-RAF o C-RAF, puede ser seleccionada de: adenocarcinoma de Barret; carcinomas del tracto biliar; cáncer de mama; cáncer de cuello uterino; colangiocarcinoma; tumores del sistema nervioso central; tumores primarios del SNC; glioblastomas, astrocitomas; glioblastoma multiforme; ependimomas; tumores secundarios del SNC (metástasis en sistema nervioso central de tumores que se originan fuera del sistema nervioso central); tumores cerebrales; metástasis cerebrales; cáncer colorrectal; carcinoma de colon intestinal grueso; cáncer gástrico; carcinoma de cabeza y cuello; carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; leucemia linfoblástica aguda; leucemia mielógena aguda (AML); síndromes mielodisplásicos; leucemia mielógena crónica; leucemia de células pilosas; linfoma de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; leucemia megacarioblástica; mieloma múltiple; eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; cáncer de pulmón; cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de ovarios; cáncer endometrial; cáncer de páncreas; adenoma pituitario; cáncer de próstata; cáncer renal;

melanoma metastásico; y cáncer papilar de tiroides. En particular, la afección modulada por una RAF quinasa, por ejemplo, B-RAF o C-RAF, puede ser seleccionada de: melanoma, cáncer de células no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de ovarios, cáncer de tiroides, cáncer de mama y colangiocarcinoma.

5 Los compuestos de la invención pueden existir en una forma cristalina única o en una mezcla de formas cristalinas o pueden ser amorfos. Por lo tanto, los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Estos se pueden obtener, por ejemplo, como películas, polvos o tapones sólidos por métodos tales como la precipitación, cristalización, liofilización, o secado por pulverización, o secado por evaporación. El secado por microondas o radio frecuencia se puede usar para este propósito.

10 Para los compuestos de la invención mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, si el compuesto de la invención se administra por vía oral, entonces la dosis diaria del compuesto de la invención puede estar en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

15 Un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse por sí solo, pero generalmente se administrará en forma de una composición farmacéutica en la que los compuestos de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se asocian a un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

20 Dependiendo del modo de administración de los compuestos de la invención, la composición farmacéutica que se usa para administrar los compuestos de la invención comprenderá preferentemente de 0,05 a 99 % en peso (porcentaje en peso) de compuestos de la invención, más preferentemente de 0,05 % a 80 % en peso de compuestos de la invención, aún más preferentemente de 0,10 a 70 % en peso de compuestos de la invención, e incluso más preferentemente de 0,10 a 50 % en peso de los compuestos de la invención, todos los porcentajes en peso se basan en la composición total.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse tópicamente (por ejemplo, a la piel) en forma, por ejemplo, de cremas, geles, lociones, soluciones, suspensiones, o sistémicamente, por ejemplo, mediante administración oral en forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral en forma de una solución estéril, suspensión o emulsión para inyección (incluyendo infusión intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o); por administración rectal en forma de supositorios; o por inhalación en forma de un aerosol

30 Para la administración oral, los compuestos de la invención se pueden mezclar con un adyuvante o un vehículo, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, cera, parafina y similares, y luego se comprimen en tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como se describieron anteriormente, pueden recubrirse con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábica, gelatina, talco y dióxido de titanio. Alternativamente, la tableta puede recubrirse con un polímero adecuado disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil.

35 Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, los compuestos de la invención pueden mezclarse, por ejemplo, con un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto usando los excipientes mencionados anteriormente para tabletas. También las formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención se pueden rellenar en cápsulas de gelatina dura. Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto de la invención, el resto es azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes (como la sacarina), agentes conservantes y/o carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

40 Para administración intravenosa (parenteral) los compuestos de la invención pueden administrarse como una solución acuosa u oleosa estéril.

45 El tamaño de la dosis para fines terapéuticos de los compuestos de la invención variará naturalmente según la naturaleza y la gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o el paciente y la vía de administración, de acuerdo con los principios bien conocidos de la medicina.

50 Se espera que los niveles de dosificación, la frecuencia de la dosis y la duración del tratamiento de los compuestos de la invención difieran dependiendo de la formulación y la indicación clínica, la edad y las condiciones médicas comórbidas del paciente. Se espera que la duración estándar del tratamiento con los compuestos de la invención varíe entre uno y siete días para la mayoría de las indicaciones clínicas. Puede ser necesario extender la duración del tratamiento más allá de siete días en casos de infecciones recurrentes o infecciones asociadas con tejidos o materiales implantados en los que hay un suministro insuficiente de sangre, incluidos huesos/articulaciones, tracto respiratorio, endocardio y tejidos dentales.

55

## Ejemplos y síntesis

Los solventes, reactivos y materiales de partida se compraron a proveedores comerciales y se usaron tal como se recibieron, a menos que se describa lo contrario. Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario. Las reacciones calentadas en un microondas usaron un Biotage® Initiator Sixty. La identidad del compuesto y las confirmaciones de pureza fueron realizadas por LCMS UV usando un detector Waters Acquity SQ Detector 2 (ACQ-SQD2#LCA081). La longitud de onda del detector de la matriz de diodos fue de 254 nm y la LCMS fue en modo de electrospray positivo y negativo (m/z: 150-800). Una alícuota de 2 µL se inyectó en una columna de guardia (filtros 0,2 µm x 2 mm) y columna UPLC (C18, 50 x 2,1 mm, < 2 µm) en secuencia mantenida a 40 °C. Las muestras se eluyeron a una régimen de flujo de 0,6 mL/min con un sistema de fase móvil compuesto de A (0,1 % (v/v) ácido fórmico en agua) y B (0,1 % (v/v) ácido fórmico en acetonitrilo) de acuerdo con los gradientes descritos en la Tabla 1 más abajo. Los tiempos de retención TR se reportan en minutos.

Tabla 1.

Largo		
Tiempo (minutos)	%A:	%B
0	95	5
1,1	95	5
6,1	5	95
7	5	95
7,5	95	5
8	95	5
Corto		
Tiempo (minutos)	%A:	%B
0	95	5
0,3	95	5
2	5	95
2,6	95	5
3	95	5

Condiciones de la columna quiral como sigue:

Tabla 2.

<b>Instrumento</b>	Agilent 1100 HPLC-DAD	
<b>Columna</b>	Chiralcel OZ-RH, 4,6 x 150 mM, 5 µM	
<b>Análisis de longitud de onda (nm)</b>	254 nm	
<b>régimen de flujo (mL/min)</b>	1,10 mL/min	
<b>Fase Móvil A</b>	20 mM bicarbonato de amonio (pH 9,0)	
<b>Fase Móvil B</b>	Acetonitrilo	
<b>Diluyente estándar</b>	1 mL acetonitrilo	
<b>Diluyente de muestra</b>	1 mL metanol	
<b>Condiciones isocráticas Tiempo (min)</b>	<b>% A</b>	<b>% B</b>
0	40	60
20	40	60

También se usó RMN para caracterizar los compuestos finales. Los espectros de RMN se obtuvieron en un Bruker AVIII 400 Nanobay con sonda BBFO de 5 mm.

La purificación del compuesto se realizó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice usando un Biotage® Isolera One o por LCMS preparativa. La purificación de LCMS se realizó usando un detector de masa Waters 3100 en modo de electrospray positivo y negativo ( $m/z$ : 150-800) con un detector Waters 2489 UV/Vis. Las muestras se eluyeron a una régimen de flujo de 20mL/min en una columna XBridge™ prep C18 5 $\mu$ M OBD 19x100 mm con un sistema de fase móvil compuesto de A (0,1 % (v/v) ácido fórmico en agua) y B (0,1 % (v/v) ácido fórmico en acetonitrilo) de acuerdo con el gradiente descrito en la Tabla 2 más abajo.

Tabla 3

Tiempo (minutos)	%A	%B
0	70	30
1,5	70	30
11,7	5	95
13,7	5	95
14	70	30
15	70	30

Los nombres químicos se generaron usando mol2nam - Conversión de estructura a nombre por el programa OpenEye Scientific. Los materiales de partida se compraron de fuentes comerciales de síntesis de acuerdo con los procedimientos de la literatura.

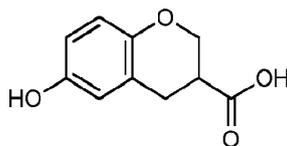
Abreviaturas: DCM - Diclorometano; EtOAc - Acetato de etilo; MeOH - metanol; DMF - Dimetilacetamida; Hept - Heptana; pet. Ether - 40/60 éter de petróleo; Et<sub>2</sub>O - éster de dietilo; <sup>1</sup>BuOH - terc butanol; hr(s)- hora u horas; sat - saturado; NaH - hidruro de sodio 60 % en aceite mineral; NaHCO<sub>3</sub> - hidrógeno carbonato de sodio; Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - carbonato de cesio; salmuera - solución acuosa saturada de cloruro de sodio; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - sulfato de sodio anhidro; NH<sub>4</sub>OAc - acetato de amonio; NH<sub>4</sub>Cl Sat ac - cloruro de amonio acuoso saturado; AcOH - ácido acético; HCl - Ácido clorhídrico acuoso 1N; TFA - ácido trifluoroacético; SCX-2 - resina catiónica fuerte; NEt<sub>3</sub> - trietilamina; DIPEA - Diisopropiletilamina.; MW - irradiación de microondas; HATU - 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-oxid hexafluorofosfato; DMP - Periodinano de Dess-Martin; CDCl<sub>3</sub> - cloroformo deuterado; MeOD<sub>4</sub> - Metanol deuterado; d<sub>6</sub>-DMSO - dimetilsulfóxido deuterado; Na - sodio; <sup>1</sup>Bu - terc butilo.

Preparación de compuestos intermedios útiles en la síntesis de compuestos de la invención.

Intermediario 1 5-fluoro-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (preparada de acuerdo con J. Med. Chem. 2011, 54, 1836-1846.)



Intermediario 2 ácido 6-hidroxicromano-3-carboxílico



Etapa 1.

A una solución de 2,5-dihidroxibenzaldehído (5,33 g, 38,59 mmol) y piridinio p-toluenosulfonato (0,97 g, 3,86 mmol) en DCM (165 mL) se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (3,8 mL, 41,68 mmol) en forma de gotas. La reacción se agitó por 18 h, se diluyó con DCM (150 mL), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (250 mL)/salmuera (50 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío*. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (400 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío*. Los residuos orgánicos combinados se purificaron por cromatografía rápida de columna (0-10 % EtOAc/Hept) para proporcionar 2-hidroxi-5-tetrahidropiran-2-iloxi-benzaldehído (8,17 g, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

## ES 2 702 477 T3

LCMS (ES<sup>+</sup>, Corta): TR 1,66 min, m/z 223,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,69 (1H, s), 9,84 (1H, d, J=0,5 Hz), 7,28-7,24 (2H, m), 6,94-6,90 (1H, m), 5,34 (1H, t, J=3,3 Hz), 3,95-3,87 (1H, m), 3,66-3,59 (1H, m), 2,04-1,93 (1H, m), 1,90-1,83 (2H, m), 1,76-1,60 (3H, m).

Etapa 2:

A una solución de 2-hidroxi-5-tetrahidropiran-2-iloxi-benzaldehído (4,0 g, 18 mmol) en DMF (60 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,49 g, 18 mmol) y acrilato de terc-butilo (3,95 mL, 27 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C por 1 h, después se elevó lentamente la temperatura de 100 °C a 135 °C (durante 2 hr) y se mantuvo a 135 °C por 18 h. La reacción se enfrió, se concentró *al vacío* y el residuo se particionó entre DCM (300 mL) y agua (250 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (250 mL), EtOAc (250 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-10 % EtOAc/Hept) para proporcionar terc-butilo 6-tetrahidropiran-2-iloxi-2H-cromeno-3-carboxilato (2,13 g, 36 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS (ES<sup>+</sup>, Corta) TR 2,21 min. m/z 277,2 [M+H-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,31 (1H, br s), 6,94 (1H, dd, J=2,8, 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, J=2,8 Hz), 6,79 (1H, d, J=8,7 Hz), 5,31 (1H, t, J=3,2 Hz), 4,93-4,89 (2H, m), 3,98-3,89 (1H, m), 3,66-3,58 (1H, m), 2,05-1,95 (1H, m), 1,90-1,83 (2H, m), 1,73-1,60 (3H, m), 1,55 (9H, s).

Etapa 3.

Una solución de terc-butilo 6-tetrahidropiran-2-iloxi-2H-cromeno-3-carboxilato (2,15 g, 6,47 mmol) en MeOH (180 mL) se hidrogenó en el H Cube (cartucho 10 %Pd/C) por 26 h. La solución se concentró *al vacío* para proporcionar terc-butilo 6-tetrahidropiran-2-iloxicromano-3-carboxilato crudo (2,01 g, 93 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

LCMS (ES<sup>+</sup>, Corta) TR 2,10 min, m/z 357,3 [M+Na]<sup>+</sup>

Etapa 4.

A una solución de terc-butilo 6-tetrahidropiran-2-iloxicromano-3-carboxilato (2,01 g, 6,01 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió piridinio p-toluenosulfonato (194 mg, 0,77 mmol) y la mezcla se agitó por 18 h. La reacción se concentró *al vacío*, se particionó entre EtOAc (150 mL) y agua (50 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-30 % EtOAc/Hept) para proporcionar terc-butilo 6-hidroxicromano-3-carboxilato (1,48 g, 98 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS (ES<sup>+</sup>, Corta) TR 1,63 min, m/z 273,2 [M+Na]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,71 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,63-6,57 (2H, m), 4,52 (1H, s), 4,40 - 4,34 (1H, m), 4,07-4,00 (1H, m), 3,06-2,87 (3H, m), 1,48 (9H, s).

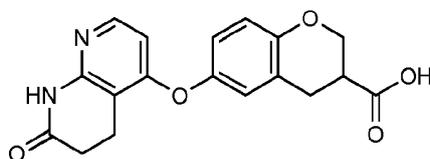
Etapa 5.

A una solución de terc-butilo 6-hidroxicromano-3-carboxilato (1,48 g, 5,91 mmol) en DCM (20mL) se añadió TFA (10 mL, 130,68 mmol) y la mezcla se agitó por 18hr. TFA adicional (10 mL, 130,68 mmol) se añadió y la reacción se agitó por 72 h. La reacción se concentró *al vacío* para proporcionar ácido 6-hidroxicromano-3-carboxílico (1,267 g, 110 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS (ES<sup>-</sup>, Corta) TR 1,03 min, m/z 193,1 [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,61-6,56 (1H, m), 6,53-6,49 (2H, m), 4,33-4,25 (1H, m), 4,10-4,03 (1H, m), 2,99-2,88 (3H, m).

Intermediario 3 ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico

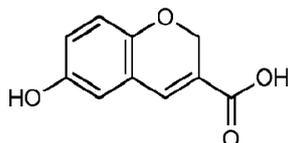


Una mezcla de 5-fluoro-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (500 mg, 3,01 mmol), ácido 6-hidroxicromano-3-carboxílico (642,8 mg, 3,31 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,94 g, 9,03 mmol) en DMF (15 mL) se dividió en 2 frascos MW y se irradió a 150 °C por 1 h. Las reacciones combinadas se diluyeron con agua (100 mL), se agitaron por 10 mins, el pH se ajustó a ~ 3 y el

precipitado se filtró y se secó. El precipitado se purificó por SCX-2 y cromatografía rápida de columna (1-10 % MeOH/DCM) para proporcionar el intermediario 3 [6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-ácido carboxílico](335 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido carmelita claro.

5 LCMS (ES<sup>+</sup>, Corta) TR 1,25 min, m/z 341,3 [M+H]<sup>+</sup>

Intermediario 4 ácido 6-hidroxi-2H-cromeno-3-carboxílico



10

15

Etapa 1.

Terc-butilo 6-hidroxi-2H-cromeno-3-carboxilato se preparó usando el material terc-butilo 6-tetrahidropiran-2-iloxi-2H-cromeno-3-carboxilato (Intermediario 2, etapa 2) siguiendo los procedimientos de síntesis para el terc-butilo 6-hidroxicromano-3-carboxilato (Intermediario 2, etapa 4).

20

LCMS (ES<sup>-</sup>, Corta) TR 1,73 min, m/z 247,2 [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ: 9,17 (1H, s), 7,34-7,31 (1H, m), 6,73-6,71 (1H, m), 6,70-6,67 (2H, m), 4,67 (2H, d, J=1,4 Hz), 1,49 (9H, s).

25

Etapa 2.

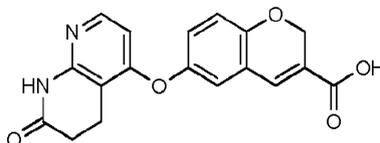
Ácido 6-hidroxi-2H-cromeno-3-carboxílico se preparó usando el material terc-butilo 6-hidroxi-2H-cromeno-3-carboxilato siguiendo los procedimientos de síntesis para el ácido 6-hidroxicromano-3-carboxílico (Intermediario 2, etapa 5).

30

LCMS (ES<sup>-</sup>, Corta) TR 1,13 min. m/z 191,2 [M-H]<sup>-</sup>

Intermediario 5 ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]-2H-cromeno-3-carboxílico

35



40

ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]-2H-cromeno-3-carboxílico (Intermediario 5) se preparó usando el material 5-fluoro-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (Intermediario 1) y ácido 6-hidroxi-2H-cromeno-3-carboxílico (Intermediario 4) siguiendo los procedimientos de síntesis para el ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico (Intermediario 3)

45

LCMS (ES<sup>+</sup>, Corta) TR 1,31 min, m/z 339,1 [M+H]<sup>+</sup>

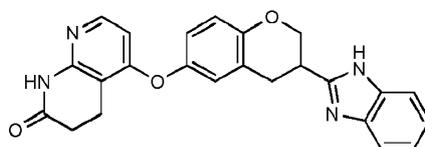
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,90 (1H, br s), 10,49 (1H, s), 7,97 (1 H, d, J=5,8 Hz), 7,47-7,43 (1H, m), 7,21 (1H, d, J=2,9 Hz), 7,09-7,05 (1H, m), 6,94 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,29 (1H, d, J=5,8 Hz), 4,94 (2H, d, J=1,4 Hz), 2,96-2,90 (2H, m), 2,57-2,51 (2H, m).

50

## EJEMPLOS

55

Ejemplo 1 5-[3-(1H-bencimidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona



60

65 A una mezcla de o-fenilenediamina (20,27 mg, 0,19 mmol), ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico (58 mg, 0,17 mmol) y DIPEA (0,12 mL, 0,66 mmol) en DMF (2 mL) se añadió HATU (73,21 mg, 0,19 mmol).

La mezcla se agitó por 20 h, se diluyó con EtOAc (40 mL), se lavó salmuera (2 X 30 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró *al vacío*.

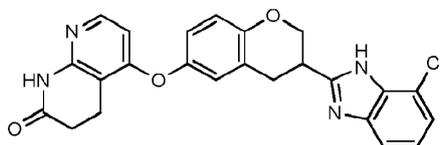
El residuo se disolvió en AcOH (2 mL), se calentó a 80 °C por 4 hr y se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. ac. (30 mL), se extrajo con EtOAc (75, 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-6 % MeOH/DCM) para proporcionar 5-[3-(1H-bencimidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (40 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS: ( $\text{ES}^+$ , Larga): TR 2,11 min, m/z 413,3 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmeros:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 12,61 (1H, br s), 10,47 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=5,9 Hz), 7,57-7,50 (2H, m), 7,26-7,14 (2H, m), 7,03 (1H, d, J=2,6 Hz), 6,94 (0,2H, d, J=2,7 Hz), 6,92 (0,8H, d, J=2,7 Hz), 6,90 (0,8H, s), 6,88 (0,2H, s), 6,28 (1H, d, J=5,8 Hz), 4,64-4,56 (1H, m), 4,33-4,26 (1H, m), 3,64-3,55 (1H, m), 3,27-3,18 (2H, m), 2,97-2,90 (2H, m), 2,57-2,52 (2H, m).

Ejemplo 2 5-[3-(7-cloro-1H-bencimidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona



A una solución de ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol) y 3-clorobenceno-1,2-diamina (22 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 mL) se añadió DIPEA (0,1 mL, 0,5700 mmol) y HATU (62,56 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó por 24 h, se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (60, 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron *al vacío*.

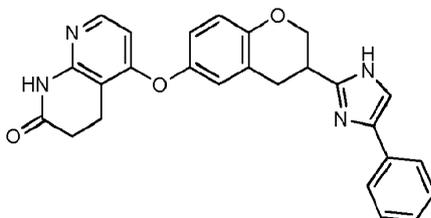
El residuo se disolvió en AcOH (3 mL), se calentó a 80 °C por 20 h, se enfrió y se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. ac. (30 mL), se extrajo con EtOAc (75, 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % y 2-5 % MeOH/DCM) y HPLC prep. para proporcionar 5-[3-(7-cloro-1H-bencimidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (22,9 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS ( $\text{ES}^+$ , Larga): TR 3,26 min, m/z 447,0, 449,0 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmeros:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 12,82 (1H, br s), 10,47 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,54-7,44 (2H, m), 7,24 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,17 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,05 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,95 (0,2H, d, J=2,6 Hz), 6,93 (0,8H, d, J=2,6 Hz), 6,92 (0,8H, s), 6,89 (0,2H, s), 6,28 (1H, d, J=5,8 Hz), 4,65-4,57 (1H, m), 4,29 (0,5H, d, J=9,7 Hz), 4,27 (0,5H, 9,6 Hz), 3,68-3,57 (1H, m), 3,27-3,12 (1H, m), 2,94 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,57-2,53 (2H, m).

Ejemplo 3 5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona



A una solución de ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol) en DMF (2 mL) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (97,48 mg, 0,71 mmol) y 2-bromoacetofenona (93,59 mg, 0,47 mmol). La reacción se agitó por 30 mins, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) para proporcionar un sólido amarillo (66 mg).

El residuo se disolvió en AcOH (1 mL) y se añadió a una solución de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (181,22 mg, 2,35 mmol) en AcOH (1 mL). La mezcla se calentó a 120 °C en un frasco sellado por 72 h, se enfrió y se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con

NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % y 2-5 % MeOH/DCM) para proporcionar 5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (20,2 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

5

LCMS: (ES<sup>+</sup>, Larga): TR 2,65 min, m/z 439,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmeros:

10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,31 (0,2H, s), 12,09 (0,8H, s), 10,46 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,77-7,73 (1,6H, m), 7,66-7,62 (0,4H, m), 7,60 (0,8H, d, J=2,0 Hz), 7,43-7,38 (0,5H, m), 7,36-7,30 (1,5H, m), 7,28 (0,2H, d, J=1,6 Hz), 7,26-7,21 (0,3H, m), 7,19-7,13 (0,7H, m), 7,03-6,99 (1H, m), 6,93 (0,2H, d, J=2,7 Hz), 6,91 (0,8H, d, J=2,6 Hz), 6,90 (0,8H, s), 6,88 (0,2H, s), 6,27 (1H, d, J=5,8 Hz), 4,55-4,48 (1H, m), 4,17-4,09 (1H, m), 3,45-3,35 (1H, m), 3,30-3,20 (1H, m), 3,17-3,07 (1H, m), 2,97-2,90 (2H, m), 2,57-2,52 (2H, m).

15

La purificación quiral del Ejemplo 3 proporciono dos enantiómeros 3A y 3B:

Método analítico de separación:

20

Instrumento: Thar analytical SFC

Columna ChiraCel OJ-H, 250×4,6 mm

Fase móvil: A para CO<sub>2</sub> y B para MeOH (0,05 %DEA)

Gradiente: B 50 %

25

Régimen de flujo: 2,0mL/min

Contrapresión: 100bar

Temperatura de la columna: 35°C

Longitud de onda: 220nm

30

Método de separación preparativo

Instrumento: MG II preparative SFC

Columna ChiraCel OJ-H, 250×30 mm. D.

Fase móvil: A para CO<sub>2</sub> y B para MEOH

35

Gradiente: B 50 %

Régimen de flujo: 50mL/min

Contrapresión: 100bar

Temperatura de la columna: 38°C

Longitud de onda: 220nm

40

Tiempo del ciclo: ~7,0min

Ejemplo 3A:

Sólido color canela claro (45,7 mg)

45

LCMS: (ES<sup>+</sup>, pureza final): TR 2,67 min, m/z 439,2 [M+H]<sup>+</sup>

ee quiral del enantiómero - 99,5 % [TR - 7,26 min]

Ejemplo 3B:

Sólido blancuzco (48,1 mg)

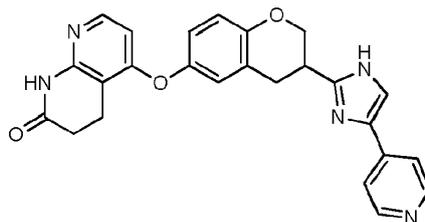
50

LCMS: (ES<sup>+</sup>, pureza final): TR 2,69 min, m/z 439,2 [M+H]<sup>+</sup>

ee quiral del enantiómero - 99,7 % [TR - 8,46 min]

Ejemplo 4: 5-[3-[4-(4-piridil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona

55



60

65

A una mezcla de ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,04 mL, 0,47 mmol) en DMF (1 mL) se añadió una mezcla de 4-(bromoacetil)piridina hidrobromuro (0,07 mL, 0,47 mmol)

y  $\text{NEt}_3$  (0,07 mL, 0,47 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó por 30 mins, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron *al vacío*. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 mL) y la capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró *al vacío*.

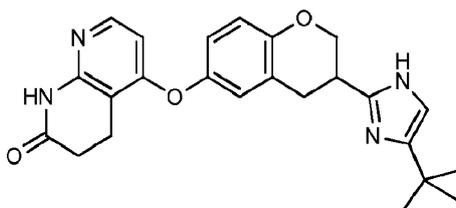
Los residuos combinados se disolvieron en AcOH (2,5 mL),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (2,23 g, 28,93 mmol) se añadió y la reacción se calentó en un frasco sellado a 130 °C por 68 h. La reacción se enfrió, se concentró *al vacío*, se añadió a  $\text{NaHCO}_3$  sat. ac. (70 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-10 % y 5-10 % MeOH/DCM) para proporcionar 5-[3-[4-(4-piridil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (25 mg, 22 % de rendimiento) como un polvo amarillo.

LCMS ( $\text{ES}^+$ , Larga): TR 2,40 min, m/z 440,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmeros:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  12,37 (1H, s), 10,47 (1H, s), 8,51-8,46 (2H, m), 7,96 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,90 (1H, s), 7,71-7,67 (2H, m), 7,02 (1H, d, J=2,7 Hz), 6,94 (0,2H, d, J=2,7 Hz), 2,92 (0,8H, d, J=2,7 Hz), 6,90 (0,8H, s), 6,88 (0,2H, s), 6,27 (1H, d, J=5,8 Hz), 4,54-4,49 (1H, m), 4,15 (1H, t, J=10,2 Hz), 3,47-3,37 (1H, m), 3,27-3,20 (1H, m), 3,18-3,09 (1H, m), 2,94 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,57-2,52 (2H, m).

Ejemplo 5: 5-[3-(4-terc-butil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona



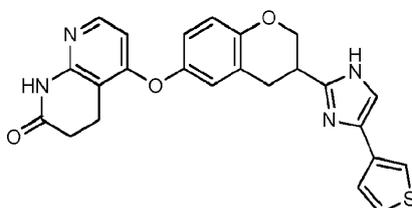
A una solución de ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol) en DMF (2 mL) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (64,97 mg, 0,47 mmol) y 1-bromo-3,3-dimetilbutano-2-ona (0,06 mL, 0,47 mmol). La reacción se agitó por 30 mins, se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar un sólido marrón (101 mg). El residuo se disolvió en AcOH (3 mL),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (2,23 g, 28,93 mmol) se añadió y la reacción se calentó en un tubo sellado a 130 °C por 120 h. La mezcla se enfrió, se concentró *al vacío*. El residuo se añadió lentamente en forma de gotas a  $\text{NaHCO}_3$  sat. ac. (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) y SCX-2. El residuo se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) sat. ac., se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) proporcionando 5-[3-(4-terc-butil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (10 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS ( $\text{ES}^+$ , Larga): TR 2,57 min, m/z 419,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmeros:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 11,62 (0,5H, s), 11,55 (0,5H, s), 10,46 (1H, s), 7,96 (1H, dd, J=1,7, 5,8 Hz), 7,00-6,97 (1H, m), 6,92 (0,2H, d, J=2,8 Hz), 6,90 (0,8H, d, J=2,6 Hz), 6,89 (0,8H, s), 6,86 (0,2H, s), 6,73 (0,5H, d, J=1,9 Hz), 6,46 (0,5H, d, J=1,8 Hz), 6,26 (1H, dd, J=0,9, 5,8 Hz), 4,48-4,40 (1H, m), 4,07-3,97 (1H, td, J=3,8, 4,0 Hz), 3,32-3,24 (1H, m), 3,20-3,10 (1H, m), 3,08-2,99 (1H, m), 2,93 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,57-2,53 (2H, m), 1,27 (5H, s), 1,19 (4H, s).

Ejemplo 6: 5-[3-[4-(3-tienil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona



A una solución de ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol) en DMF (2 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64,97 mg, 0,47 mmol) y 3-(bromoacetil)tiofeno (0,07 mL, 0,47 mmol). La reacción se agitó por 30 mins, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar un sólido marrón (106 mg).

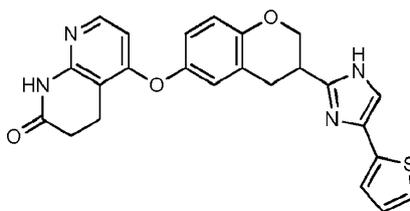
El sólido se disolvió en AcOH (3 mL), NH<sub>4</sub>OAc (2,23 g, 28,93 mmol) se añadió y la reacción se calentó en un tubo sellado a 130 °C por 72 h. La mezcla se enfrió, se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (2 X 50 mL) y agua (50 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) y HPLC prep. para proporcionar 5-[3-[4-(3-tienil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (9,3 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS (ES<sup>+</sup>, Larga) TR 2,59 min, m/z 445,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmeros:

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,33 (0,3H, br s), 12,05 (0,7H, br s), 10,47 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,60-7,38 (4H, m), 7,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (0,2H, d, J=2,5 Hz), 6,91 (0,8H, d, J = 2,6 Hz), 6,90 (0,8H, s), 6,89 (0,2H, s), 6,27 (1H, d, J=5,8 Hz), 4,53-4,63 (1H, m), 4,11 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,43-3,35 (1H, m), 3,28-3,18 (1H, m), 3,14-3,06 (1H, m), 2,94 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,57-2,53 (2H, m).

Ejemplo 7: 5-[3-[4-(2-tienil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona



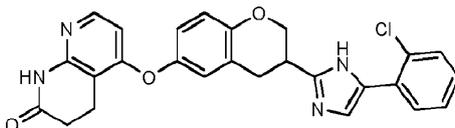
A una solución de ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol) en DMF (2 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64,97 mg, 0,47 mmol) y 2-bromo-1-(2-tienil)etanona (0,07 mL, 0,47 mmol). La reacción se agitó por 30 mins, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar un sólido marrón (159 mg). El sólido se disolvió en AcOH (3 mL), NH<sub>4</sub>OAc (2,23 g, 28,93 mmol) se añadió y la reacción se calentó en un tubo sellado a 130 °C por 72 horas. La mezcla se enfrió, se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (2 X 50 mL) y agua (50 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) y HPLC prep. para proporcionar 5-[3-[4-(2-tienil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (22,6 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS (ES<sup>+</sup>, Larga): TR 2,65 min, m/z 445,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmeros:

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,16 (1H, s), 10,46 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,46 (1H, s), 7,31 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,02 (2H, m), 6,93 (0,2H, d, J=2,7Hz), 6,91 (0,8H, d, J = 2,7 Hz), 6,90 (0,8H, s), 6,87 (0,2H, s), 6,27 (1H, d, J=5,8Hz), 4,52-4,44 (1H, m), 4,11 (1H, t, J = 10,3Hz), 3,43-3,35 (1H, m), 3,26-3,17 (1H, m), 3,14-3,06 (1H, m), 2,93 (2H, t, J = 7,7Hz), 2,57-2,53 (2H, m).

Ejemplo 8: 5-[3-[5-(2-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona



A una solución de ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico (70 mg, 0,21 mmol) en DMF (2 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56,86 mg, 0,41 mmol) y 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (59,9 uL, 0,41 mmol). La reacción se agitó por 2 h, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL), salmuera (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) para proporcionar un sólido.

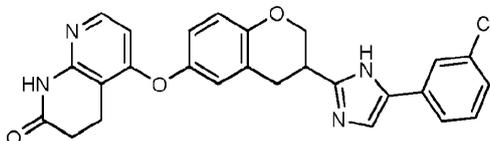
El sólido se disolvió en AcOH (3 mL) y se añadió NH<sub>4</sub>OAc (1,58 g, 20,57 mmol). La mezcla se calentó en un frasco sellado a 140 °C por 24 h, se enfrió y se añadió a NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (250 mL)/EtOAc (50 mL). La mezcla se agitó por 1 h, se diluyó con EtOAc (100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) y HPLC prep. para proporcionar 5-[3-[5-(2-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (14,1 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS: (ES<sup>+</sup>, Larga): TR 2,88 min, m/z 473,1, 475,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmers:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,34 (0,2 H, s), 12,28 (0,8H, s), 10,46 (1H, s), 8,13-8,08 (1H, m), 7,95 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,74 (1H, s), 7,47 - 7,42 (1H, m), 7,38 - 7,32 (1H, m), 7,24 - 7,18 (1H, m), 7,02 - 6,99 (1H, m), 6,93 (0,2H, d, J = 2,7 Hz), 6,91 (0,8H, d, J = 2,6 Hz), 6,90 (0,8H, s), 6,87 (0,2H, s), 6,27 (1H, d, J = 5,8 Hz), 4,55 - 4,49 (1H, m), 4,15 (1H, t, J = 10,2 Hz), 3,48 - 3,37 (1H, m), 3,29 - 3,21 (1H, m), 3,18 - 3,08 (1H, m), 2,93 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,56 - 2,52 (2H, m).

Ejemplo 9: 5-[3-[5-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona



A una solución de ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico (70 mg, 0,21 mmol) en DMF (2 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56,86 mg, 0,41 mmol) y 2-bromo-1-(3-clorofenil)etanona (96,06 mg, 0,41 mmol). La reacción se agitó por 3 días y se añadió más 2-bromo-1-(3-clorofenil)etanona (96,06 mg, 0,41 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56,86 mg, 0,41 mmol). La mezcla se agitó por 24 h, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar un sólido.

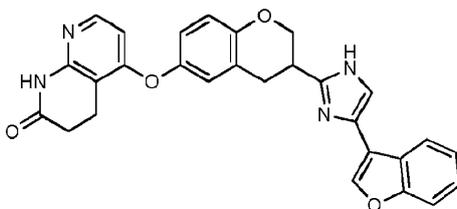
El sólido se disolvió en AcOH (3 mL) y se añadió NH<sub>4</sub>OAc (1,59 g, 20,57 mmol). La mezcla se calentó en un frasco sellado a 140 °C por 24 h. La mezcla se añadió a NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (250 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 X 100 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) para proporcionar 5-[3-[5-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (10,1 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido marrón.

LCMS (ES<sup>+</sup>, Larga): TR 3,04 min, m/z 473,1, 475,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmers:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,40 (0,2H, s), 12,31 (0,8H, s), 10,46 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,80 (0,8H, t, J = 1,8 Hz), 7,76 - 7,69 (2,2H, m), 7,36 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,23-7,19 (1H, m), 7,03 - 7,00 (1H, m), 6,94 (0,2H, d, J = 2,6 Hz), 6,91 (0,8H, d, J = 2,6 Hz), 6,89 (0,7H, s), 6,88 (0,3H, s), 6,27 (1H, d, J = 5,8 Hz), 4,54 - 4,48 (1H, m), 4,14 (1H, t, J = 10,2 Hz), 3,44 - 3,36 (1H, m), 3,29 - 3,20 (1H, m), 3,16 - 3,08 (1H, m), 2,93 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,57 - 2,52 (2H, m).

Ejemplo 10: 5-[3-[4-(benzofuran-3-il)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona



A una solución de ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico (70 mg, 0,21 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56,85 mg, 0,41 mmol) en DMF (2 mL) se añadió 1-(benzofuran-3-il)-2-bromo-etanona (98,35 mg, 0,41 mmol). La reacción se agitó por 1,5 h, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) para proporcionar un sólido beige (104 mg).

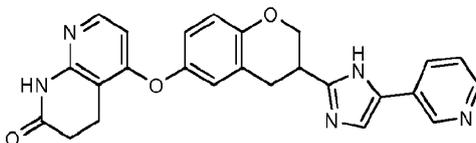
El sólido se disolvió en AcOH (4 mL), NH<sub>4</sub>OAc (1,49 g, 19,27 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 140 °C en un frasco sellado por 18 h. La reacción se enfrió, se añadió a agua (40 mL), el pH se ajustó a 8-9 y se extrajo con EtOAc (2 X 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-10 % MeOH/DCM) y HPLC prep. para proporcionar 5-[3-[4-(benzofuran-3-il)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (6 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS (ES<sup>+</sup>, Larga): TR 2,98 min, m/z 479,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmeros:

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,42 (0,2H, br s), 12,21 (0,8H, br s), 10,47 (1H, s), 8,25 (0,2H, br s), 8,18 (0,8H, s), 8,11-8,04 (1H, m), 7,96 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,58-7,56 (2H, m), 7,44-7,28 (2H, m), 7,03 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,94 (0,2H, d, J=2,9 Hz), 6,92 (0,8H, d, J=2,6 Hz), 6,91 (0,8H, s), 6,89 (0,2H, s), 6,28 (1H, d, J=5,8 Hz), 4,57-4,50 (1H, m), 4,16 (1H, t, J=10,3 Hz), 3,48-3,39 (1H, m), 3,30-3,23 (1H, m), 3,19-3,10 (1H, m), 2,94 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,58-2,52 (2H, m).

Ejemplo 11: 5-[3-[5-(3-piridil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona

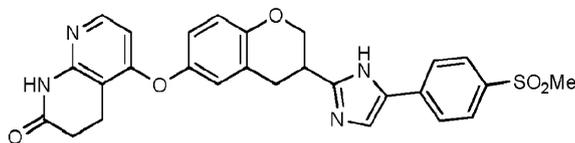


A una mezcla de ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol) en DMF (2 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64,99 mg, 0,47 mmol) y 2-bromo-1-(3-piridil)etanona hidrobromuro (132,1 mg, 0,47 mmol). La reacción se agitó por 1 h, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL) y salmuera (50 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó usando cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) para proporcionar un aceite marrón oscuro (100mg). El aceite marrón se disolvió en AcOH (3 mL), NH<sub>4</sub>OAc (1,82 g, 23,51 mmol) se añadió y la mezcla se calentó en un frasco sellado a 140 °C por 18 h. La mezcla se añadió a NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (250 mL) y EtOAc (50 mL) y se agitó por 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL) y las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron *al vacío* y el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 5-[3-[5-(3-piridil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (7 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES<sup>+</sup>, Larga): TR 2,40 min, m/z 440,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmeros:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,26 (1H, s), 10,46 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,40-8,35 (1H, m), 8,10 - 8,04 (1H, m), 7,96 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,75 (1H, s), 7,38 - 7,33 (1H, m), 7,04 - 7,00 (1H, m), 6,94 (0,2H, d, J=2,6 Hz), 6,92 (0,8H, d, J=2,6 Hz), 6,90 (0,8H, s), 6,88 (0,2H, s), 6,27 (1H, d, J=5,8 Hz), 4,55-4,48 (1H, m), 4,15 (1H, t, J=10,3 Hz), 3,47 - 3,38 (1H, m), 3,29 - 3,21 (1H, m), 3,18-3,10 (1H, m), 2,94 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,57-2,52 (2H, m).

Ejemplo 12: 5-[3-[5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona



A una mezcla agitada de ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol) en DMF (2 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64,99mg, 0,47 mmol) y 4-metilsulfonilo alfa-bromoacetofenona (130,31mg, 0,47 mmol). La reacción se agitó por 1 h, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL) y salmuera (50 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar un sólido naranja oscuro (100mg).

El sólido naranja se disolvió en AcOH (3 mL), NH<sub>4</sub>OAc (1,81 g, 23,51 mmol) se añadió y la mezcla se calentó en un frasco sellado a 140 °C por 18 h. La mezcla se añadió a NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (250 mL) y EtOAc (50 mL) y se agitó hasta neutralizarla. Se añadió más EtOAc (100 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó usando cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) y HPLC prep. para proporcionar 5-[3-[5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (7 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES<sup>+</sup>, Larga): TR 2,40 min, m/z 440,1 [M+H]<sup>+</sup>

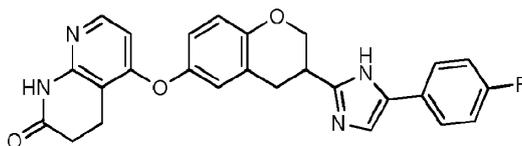
prep. para proporcionar 5-[3-[5-(4-metilsulfonifenil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (26,8mg, 22 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

LCMS (ES<sup>+</sup>, Larga): TR 2,62 min, m/z 517,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmeros:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,35 (1H, s), 10,46 (1H, s), 8,02 - 7,95 (3H, m), 7,90 - 7,84 (3H, m), 7,04 - 7,00 (1H, m), 6,95 - 6,87 (2H, m), 6,27 (1H, d, J=5,8 Hz), 4,56 - 4,49 (1H, m), 4,15 (1H, t, J=10,2 Hz), 3,48 - 3,38 (1H, m), 3,28 - 3,21 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,18 - 3,09 (1H, m), 2,94 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,57 - 2,52 (2H, m).

Ejemplo 13: 5-[3-[5-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona



A una solución de ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol) en DMF (2 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64,99 mg, 0,47 mmol) y p-fluorofenacilo bromuro (102,05 mg, 0,47 mmol). La reacción se agitó por 1 h, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL) y salmuera (50 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron *al vacío* y se purificaron por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) para proporcionar un aceite marrón oscuro.

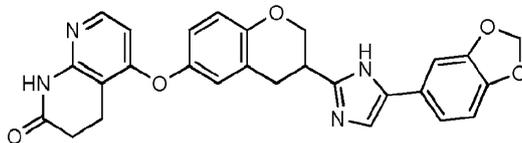
El aceite marrón se disolvió en AcOH (3 mL), NH<sub>4</sub>OAc (1,81 g, 23,51 mmol) se añadió y la mezcla se calentó en un frasco sellado a 140 °C por 18 h. La mezcla se añadió a NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (100 mL) y EtOAc (50 mL) y se agitó hasta neutralizarla. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) y HPLC prep. para proporcionar 5-[3-[5-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (7,7mg, 7 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS: (ES<sup>+</sup>, Larga): TR 2,76min, m/z 457,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmeros:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,33 (0,2H, s), 12,11 (0,8H, s), 10,46 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,81 - 7,74 (1,7H, m), 7,70 - 7,64 (0,3H, m), 7,58 (0,8H, s), 7,29 - 7,23 (0,5H, m), 7,20 - 7,12 (1,7H, m), 7,03 - 6,99 (1H, m), 6,94 (0,2H, d, J=2,6 Hz), 6,91 (0,8H, d, J=2,6 Hz), 6,90 (0,8H, s), 6,88 (0,2H, s), 6,27 (1H, d, J=5,8 Hz), 4,54 - 4,48 (1H, m), 4,13 (1H, t, J=10,3 Hz), 3,45 - 3,36 (1H, m), 3,29 - 3,19 (1H, m), 3,16 - 3,07 (1H, m), 2,94 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,57-2,53 (2H, m).

Ejemplo 14: 5-[3-[5-(1,3-benzodioxol-5-il)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona



A una mezcla de ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico (160 mg, 0,47 mmol) en DMF (4 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (129,95mg, 0,94 mmol) y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-bromoetana (228,53 mg, 0,94 mmol). La reacción se agitó por 2 h, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL) y salmuera (50 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) para proporcionar un aceite amarillo.

El aceite amarillo se disolvió en AcOH (6 mL), NH<sub>4</sub>OAc (3,62 g, 47,01 mmol) se añadió y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 140 °C por 3 h. La mezcla se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (250 mL) y EtOAc (50 mL) y se agitó hasta neutralizarla. La mezcla bifásica se diluyó con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL) y las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó usando cromatografía rápida de columna (0-5 % DCM/MeOH) y HPLC prep.

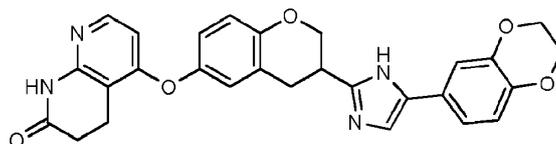
para proporcionar 5-[3-[5-(1,3-benzodioxol-5-il)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (13,8mg, 6 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS (ES+, Larga): TR 2,71 min, m/z 483,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmers:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,19 (0,2H, s), 12,02 (0,8H, s), 10,45 (1H, s), 7,95 (1H, d, J=5,9 Hz), 7,50-7,45 (1H, m), 7,30-7,10 (2H, m), 7,01 - 6,98 (1H, m), 6,94-6,84 (3H, m), 6,26 (1H, d, J=5,7 Hz), 6,05 - 5,96 (2H, m), 4,52 - 4,46 (1H, m), 4,11 (1H, t, J=10,2 Hz), 3,41 - 3,34 (1H, m), 3,27 - 3,18 (1H, m), 3,13 - 3,05 (1H, m), 2,93 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,57-2,52 (2H, m).

Ejemplo 15 5-[3-[5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona



A una solución de ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico (160 mg, 0,47 mmol) en DMF (4 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (129,95 mg, 0,94 mmol) y 3,4-(etilenodioxo)fenacilo bromuro (168 mg, 0,65 mmol). La reacción se agitó por 1 h, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL) y salmuera (50 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) para proporcionar un aceite amarillo.

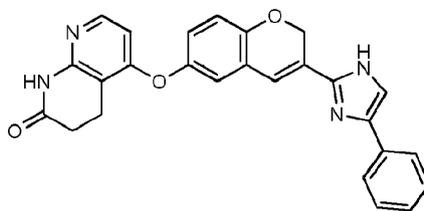
El aceite amarillo se disolvió en AcOH (6 mL), NH<sub>4</sub>OAc (3,62 g, 47,01 mmol) se añadió y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 140 °C por 1,5 h, se enfrió y se agitó por unas 90 h adicionales. La mezcla se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (150 mL), EtOAc (50 mL) y se agitó hasta neutralizarla. La mezcla se diluyó con EtOAc adicional (50ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL) y las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % DCM/MeOH) y HPLC prep. para proporcionar 5-[3-[5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (21,6 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido blancuzco

LCMS: (ES<sup>+</sup>, Larga): TR 2,73 min, m/z 497,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmers:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,02 (1H, s), 10,47 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,42 (1H, s), 7,24 - 7,15 (2H, m), 7,02 - 6,98 (1H, m), 6,93 (0,2H, d, J=2,7 Hz), 6,91 (0,8H, d, J=2,7 Hz), 6,89 (0,8H, s), 6,88 (0,2H, s), 6,82 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,27 (1H, d, J=5,8 Hz), 4,53 - 4,46 (1H, m), 4,24 (4H, s), 4,12 (1H, t, J=10,3 Hz), 3,42 - 3,34 (1H, m), 3,27 - 3,18 (1H, m), 3,15 - 3,06 (1H, m), 2,93 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,57-2,52 (2H, m).

Ejemplo 16: 5-[[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2H-cromen-6-il]oxi]-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona.



A una solución de ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]-2H-cromeno-3-carboxílico (354 mg, 1,05 mmol) en DMF (7 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (289,13 mg, 2,09 mmol) y 2-bromoacetofenona (0,31 mL, 2,09 mmol). La reacción se agitó por 30 min a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar un sólido marrón.

El sólido se disolvió en AcOH (10 mL), NH<sub>4</sub>OAc (6,45 g, 83,71 mmol) se añadió y la reacción se calentó en un tubo sellado a 130 °C por 16 h. La mezcla se enfrió, se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (2 X 50 mL) y agua (1 x 50 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se

purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) y HPLC prep. para proporcionar 5-[[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2H-cromen-6-il]oxi]-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (21 mg, 5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ES<sup>+</sup>, Larga) TR 3,14 min, m/z 437,2 [M+H]<sup>+</sup>

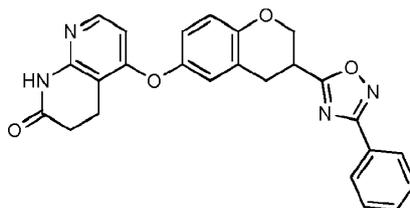
5 <sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmeros:

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,73 (0,8H, br s), 12,70 (0,2H, br s), 10,48 (1H, s), 7,98 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,86-7,75 (2H, m), 7,53-7,28 (3H, m), 7,25-7,18 (1H, m), 7,15 (1H, br s), 7,02 (1H, t, J=1,5 Hz), 6,95 (2H, d, J=1,6 Hz), 6,33 (1H, d, J=5,8 Hz), 5,27 (1,5H, s), 5,23 (0,5H, s), 2,98-2,91 (2H, m), 2,58-2,52 (2H, m).

10

Ejemplo 17: 5-[3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona

15



20

A una mezcla de ácido 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico (62 mg, 0,18 mmol), N-hidroxibenzenocarboximidamida (26 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (0,05 mL, 0,27 mmol) en DMF (2 mL) se añadió HATU (79,66 mg, 0,21 mmol). La reacción se agitó por 22 h, se apagó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa acuosa se diluyó con EtOAc (50 mL), se filtró, se diluyó con más EtOAc (150 mL) y salmuera (50 mL), se separó y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío*.

25

El residuo se disolvió en piridina (3 mL, 37,09 mmol) y se calentó a 100 °C en un frasco sellado por 20 h. La mezcla se enfrió, se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) y HPLC prep. para proporcionar 5-[3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (5 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

30

LCMS (ES<sup>+</sup>, Larga): TR 4,11 min, m/z 441,2 [M+H]<sup>+</sup>

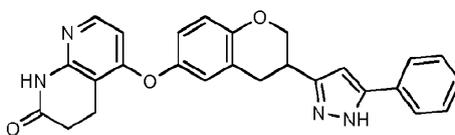
35 <sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmeros:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,47 (1H, s), 8,03-7,97 (2H, m), 7,96 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,64-7,54 (3H, m), 7,07 (1H, d, J=2,5 Hz), 6,95 (0,3H, d, J=2,7 Hz), 6,93 (0,7H, d, J= 2,7 Hz), 6,91 (0,7H, s), 6,89 (0,3H, s), 6,26 (1H, d, J=5,8Hz), 4,63-4,56 (1H, m), 4,48-4,40 (1H, dd, J=7,4 Hz), 3,98-3,88 (1H, m), 3,40-3,25 (2H, m), 2,93 (2H, t, J=7,4, 10,9 Hz), 2,57-2,53 (2H, m).

40

Ejemplo 18: 5-[3-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona

45



50 Etapa 1:

A una mezcla de 6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxílico ácido (150 mg, 0,44 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina hidrocloreuro (64,49 mg, 0,66 mmol) en DMF (3 mL) se añadió DIPEA (0,31 mL, 1,76 mmol) y HATU (201,1 mg, 0,53 mmol). La mezcla se agitó por 24 h, se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-4 % MeOH/DCM) para proporcionar N-metoxi-N-metil-6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxamida (133 mg, 79 % de rendimiento) como una espuma blancuzca.

55

LC-MS (ES<sup>+</sup>, Corta): TR 1,37 min, m/z 384,2 [M+H]<sup>+</sup>

60

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,12 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=6,0 Hz), 6,90-6,86 (1H, m), 6,85-6,80 (2H, m), 6,31 (1H, d, J=5,9 Hz), 4,46-4,40 (1H, m), 4,04 (1H, t, J= 10,5 Hz), 3,76 (3H, s), 3,42-3,32 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,20-3,11 (1H, m), 3,06 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,90-2,83 (1H, m), 2,73-2,66 (2H, m)-

65 Etapa 2:

A una solución de fenilacetileno (0,09 mL, 0,85 mmol) en THF (6 mL) a -78 °C se añadió en forma de gotas solución de n-butilitio (0,34 mL, 0,85 mmol, 2,5M en THF) y la solución se agitó por 30 min. Una solución de N-metoxi-N-metil-6-[(7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,8-naftiridin-4-il)oxi]cromano-3-carboxamida (130 mg, 0,34 mmol) en THF (2 mL) se añadió en forma de gotas y la solución se agitó por 3 h a -78 °C, después se calentó hasta la temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. (20 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). Las capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) para proporcionar 5-[3-(3-fenilprop-2-inoil)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (122 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS (ES<sup>+</sup>, Corta): TR 1,76 min, m/z 425,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3:

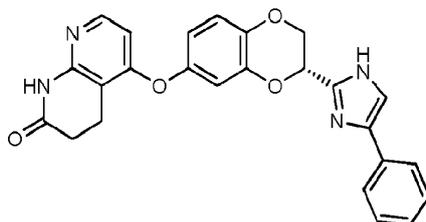
A una solución de 5-[3-(3-fenilprop-2-inoil)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (122 mg, 0,21 mmol) en <sup>t</sup>BuOH (2 mL) se añadió hidrato de hidracina (0,02 mL, 0,41 mmol) y la mezcla se calentó hasta 85 °C por 18 h. La mezcla se enfrió, se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM) y HPLC prep. para proporcionar 5-[3-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (20 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS (ES<sup>+</sup>, Larga): TR 3,71 min, m/z 439,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmeros:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 13,14 (0,5H, br s), 12,88 (0,5H, br s), 10,47 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,82 - 7,65 (2H, m), 7,50 - 7,24 (3H, m), 6,99 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,96 - 6,85 (2H, m), 6,70 - 6,57 (1H, m), 6,27 (1H, d, J=5,8 Hz), 4,50 - 4,40 (1H, m), 4,19 - 4,02 (1H, m), 3,40 - 3,30 (1H, m), 3,17 - 3,03 (2H, m), 2,93 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,57 - 2,52 (2H, m).

Ejemplo 19: 5-[[[(3S)-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]oxi]-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona



Etapa 1:

A una suspensión de NaH (60 %, 0,82 g, 20,58 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C se añadió lentamente una solución de 2-hidroxi-5-tetrahidropiran-2-iloxi-benzaldehído (3,43 g, 15,43 mmol) en DMF (20 mL) y la mezcla se agitó por 1 h. Se añadió [(2R)-oxiran-2-il]metilo 3-nitrobenzenosulfonato (4 g, 15,43 mmol), la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se calentó a 70 °C por 18 h. La reacción se enfrió y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en DCM (200 mL), se lavó con 1 M HCl sat. ac. (100 mL), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. ac. (100 mL) y salmuera (50 mL). La capa acuosa se extrajeron con DCM (2 x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % EtOAc/éter de pet.) para proporcionar 2-[[[(2R)-oxiran-2-il]metoxi]-5-tetrahidropiran-2-iloxi-benzaldehído (2,06 g, 48 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,47 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=3,1 Hz), 7,26 - 7,21 (1H, m), 6,93 (1H, d, J=8,8 Hz), 5,35 (1H, t, J=3,3 Hz), 4,34 (1H, dd, J=2,9, 11,2 Hz), 4,02 (1H, dd, J=5,7, 11,1 Hz), 3,93-3,83 (1H, m), 3,63 - 3,56 (1H, m), 3,41 - 3,35 (1H, m), 2,93 (1H, t, J=4,5 Hz), 2,79 - 2,75 (1H, m), 2,03 - 1,91 (1H, m), 1,88 - 1,79 (2H, m), 1,74 - 1,50 (3H, m).

Etapa 2:

A una solución de 2-[[[(2R)-oxiran-2-il]metoxi]-5-tetrahidropiran-2-iloxi-benzaldehído (2,06g, 7,39 mmol) en DCM (25 mL) se añadió mCPBA (2,55 g, 14,79 mmol). La mezcla se agitó por 18 h, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en Et<sub>2</sub>O, se lavó con tiosulfato de sodio, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. ac., salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar [2-[[[(2R)-oxiran-2-il]metoxi]-5-tetrahidropiran-2-iloxi-fenil] formiato crudo (2,08 g, 95 % de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,26 (1H, s), 6,97 - 6,89 (2H, m), 6,87 (1H, d, J=2,6 Hz), 5,30 (1H, t, J=3,2 Hz), 4,19 (1H, dd, J=3,3, 11,4 Hz), 3,96 (1H, dd, J=5,6, 11,2 Hz), 3,92 - 3,83 (1H, m), 3,63-3,55 (1H, m), 3,32 - 3,26 (1H, m), 2,89 - 2,85 (1H, m), 2,70 (1H, dd, J=2,7, 4,9 Hz), 2,02-1,78 (3H, m), 1,73-1,58 (3H, m).

Etapa 3:

A una solución de [2-[[[(2R)-oxiran-2-il]metoxi]-5-tetrahidropiran-2-iloxi-fenil]formiato (2,08 g, 7,07 mmol) en MeOH (42,3 mL) se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,1 g, 19,79 mmol) y la mezcla se agitó por 70 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con

agua. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-50 % EtOAc/éter de pet.) para proporcionar [(3S)-6-tetrahidropiran-2-iloxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-3-il]metanol (1,76 g, 94 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido claro.

5

LC/MS: (ES<sup>+</sup>, Corta): TR 1,51 min, m/z 267,0 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,78 (1H, d, J=8,9 Hz), 6,67 (1H, d, J=3,0 Hz), 6,59 - 6,53 (1H, m), 5,29 - 5,24 (1H, m), 4,28 - 4,21 (2H, m), 4,06 (1H, dd, J=8,2, 11,9 Hz), 3,96 - 3,79 (2H, m), 3,63-3,55 (1H, m), 2,03-1,78 (4H, m), 1,72-1,52 (4H, m).

10

Etapa 4:

[(3S)-6-tetrahidropiran-2-iloxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-3-il]metanol (500 mg, 1,88 mmol) se disolvió en DCM (8 mL) y se enfrió hasta 0 °C. DMP (0,88 g, 2,07 mmol) se añadió y la reacción se agitó por 3 h. La mezcla se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. ac. (10 mL)/tiosulfato de sodio sat. ac. (10 mL) y se agitó por 1 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (15 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar (3R)-6-tetrahidropiran-2-iloxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-3-carbaldehído crudo (586 mg, 118 % de rendimiento) como un aceite naranja.

15

20

Etapa 5:

Una solución de hidrato de fenilgloxal (285,57 mg, 1,88 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió en forma de gotas a una suspensión agitada de (3R)-6-tetrahidropiran-2-iloxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-3-carbaldehído crudo (496 mg, 1,88 mmol) y  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (704,54 mg, 9,14 mmol) en MeOH (8 mL). La mezcla de reacción se agitó por 18 h y se concentró *al vacío*. El residuo se particionó entre  $\text{NaHCO}_3$  sat. ac. (20 mL) y DCM (20 mL). La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (0-30 % EtOAc/éter de pet.) para proporcionar 4-fenil-2-[(3S)-6-tetrahidropiran-2-iloxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-3-il]-1H-imidazol (550 mg, 77 %).

25

LC/MS (ES<sup>+</sup>, Corta): TR 1,57 min, m/z 379,2 [M+H]<sup>+</sup>

30

Etapa 6:

A una solución de 4-fenil-2-[(3S)-6-tetrahidropiran-2-iloxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-3-il]-1H-imidazol (550 mg, 1,45 mmol) en DMF (9,4 mL), a 0 °C, se añadió NaH (60 %, 75,57 mg, 1,89 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura por 1 h. 2-(Trimetilsilil)etoximetil cloruro (257,23  $\mu\text{L}$ , 1,45 mmol) se añadió en forma de gotas a 0 °C y la mezcla se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se apagó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. ac. (5 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL). La capa orgánica se lavó con agua (25 mL) y las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar trimetil-[2-[[4-fenil-2-[(3S)-6-tetrahidropiran-2-iloxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-3-il]imidazol-1-il]metoxi]etil]silano crudo (1,30 g, 176 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

35

40

LC/MS: (ES<sup>+</sup>, Corta): TR 2,36 min, m/z 509,6 [M+H]<sup>+</sup>

Etapa 7:

Trimetil-[2-[[4-fenil-2-[(3S)-6-tetrahidropiran-2-iloxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-3-il]imidazol-1-il]metoxi]etil]silano (739 mg, 1,45 mmol) se disolvió en MeOH (5 mL), cargado sobre un cartucho SCX 5 g prehumedecido y se lavó con metanol (3 x 15 mL), 1 N  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (3 x 15 mL), y las fracciones del producto se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (0-25 % EtOAc/éter de pet.) para proporcionar (3S)-3-[4-fenil-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ol (260 mg, 42 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

50

LC/MS: (ES<sup>+</sup>, Corta): TR 2,02 min, m/z 425,4 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,78 - 7,73 (2H, m), 7,40 - 7,35 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,29 - 7,27 (0,5H, m), 7,25 - 7,23 (0,5H, m), 6,77 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,52 (1H, d, J=3,0 Hz), 6,40 - 6,29 (2H, m), 5,52 (1H, d, J=10,8 Hz), 5,39 - 5,32 (2H, m), 4,61 - 4,51 (2H, m), 3,59 (2H, t, J=8,3 Hz), 0,97 - 0,87 (2H, m), 0,00 - 0,02 (9H, s).

55

Etapa 8:

(3S)-3-[4-fenil-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ol (115 mg, 0,27 mmol), 5-fluoro-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (45 mg, 0,27 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (220,63 mg, 0,68 mmol) en DMF (2 mL) se irradió a 150 °C por 2 h. El resultante se particionó entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). A la capa acuosa se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (hasta que el pH fuera ~ 5) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se volvió a disolver en EtOAc (100 mL), se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar

60

65

5-[[[(3S)-3-[4-fenil-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]oxi]-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona cruda (105 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido amarillo-marrón.

LC/MS: (ES<sup>+</sup>, Corta): TR 2,08 min, m/z 571,3 [M+H]<sup>+</sup>

Etapa 9:

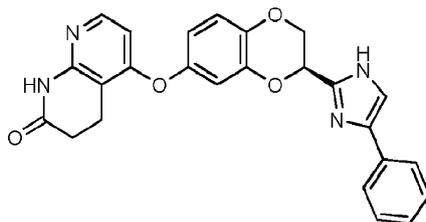
A una solución de 5-[[[(3S)-3-[4-fenil-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]oxi]-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (105 mg, 0,18 mmol) en EtOH (3 mL) se añadió HCl 1N ac. (4 mL, 4 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C por 16 h. La mezcla se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en MeOH (5 mL)/DCM (50 mL) y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. ac. (25 mL). La capa acuosa se lavó con DCM (4 x 50 mL) y EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-100 % EtOAc/éter de pet.), cromatografía rápida de fase inversa (20-60 % MeCN/agua/0,1 % ácido fórmico) y SCX-2 para proporcionar 5-[[[(3S)-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]oxi]-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (4,72 mg, 5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS (ES<sup>+</sup>, Larga): TR 3,01 min, m/z 441,1 [M+H]<sup>+</sup>

ee quiral del enantiómero - 96,8 % [TR - 7,70 min]

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,84 (0,2H, br s), 12,52 (0,8H, s), 10,46 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,84-7,62 (3H, m), 7,42-7,30 (3H, m), 7,02 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 6,29 (1H, d, J = 5,8 Hz), 5,39 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 2,5, 11,6Hz), 4,44 (1H, dd, J = 8,3, 11,6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,56-2,51 (2H, m).

Ejemplo 20: 5-[[[(3R)-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]oxi]-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona

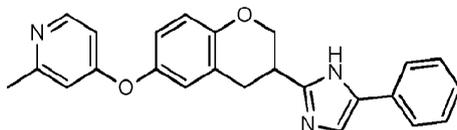


Preparado de manera similar al Ejemplo 19 usando (2S)-oxiran-2-il]metilo 3-nitrobenzenosulfonato en lugar de (2R)-oxiran-2-il]metilo 3-nitrobenzenosulfonato.

LCMS (ES<sup>+</sup>, Larga): TR 3,02 min, m/z 441,1 [M+H]<sup>+</sup> ee quiral del enantiómero - 92,8 % [TR - 8,98 min]

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,84 (0,2H, brs), 12,55 (0,8H, br s), 10,46 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,82-7,63 (3H, m), 7,45-7,28 (3H, m), 7,02 (1H, d, J=8,8Hz), 6,80 (1H, d, J=2,8Hz), 6,69 (1H, dd, J=2,8, 8,8 Hz), 6,29 (1H, d, J=5,8 Hz), 5,42-5,33 (1H, m), 4,65-4,57 (1H, m), 4,48-4,39 (1H, m), 2,91 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,66-2,51(2H, m).

Ejemplo 21: 2-Metil-4-[3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-piridina



Etapa 1:

Una mezcla de 4-fluoro-2-metilpiridina (100 mg, 0,9 mmol), ácido 6-hidroxicromano-3-carboxílico (199,99 mg, 1,03 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (678,01 mg, 2,08 mmol) en DMF (4 mL) se irradió a 150 °C por 3 h. La mezcla se enfrió. A la mezcla se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(293,21 mg, 0,9 mmol) y 2-bromoacetofenona (340 mg, 1,71 mmol). La mezcla se agitó por 3 h, se diluyó con EtOAc (120 mL), se lavó con agua (50, 30 mL), salmuera (30 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-100 % EtOAc/Hept) para proporcionar fenacilo 6-[(2-metil-4-piridil)oxi]cromano-3-carboxilato (239 mg, 66 % de rendimiento) como un aceite marrón.

LCMS (ES<sup>+</sup>, Corta): TR 1,40 min, m/z 404,4 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,34 (1H, d, J=5,7Hz), 7,96 - 7,91 (2H, m), 7,68 - 7,63 (1H, m), 7,56 - 7,49 (2H, m), 6,93 -

6,91 (0,2H, m), 6,90 - 6,89 (0,8H, m), 6,88 - 6,85 (1,7H, m), 6,85 - 6,84 (0,3H, m), 6,68 - 6,63 (2H, m), 5,45 (2H, d, J=0,9 Hz), 4,64 - 4,57 (1H, m), 4,33 - 4,25 (1H, m), 3,33 - 3,20 (2H, m), 3,18 - 3,10 (1H, m), 2,51 (3H, s).  
Etapa 2:

5 Una mezcla de fenacilo 6-[(2-metil-4-piridil)oxi]cromano-3-carboxilato (230 mg, 0,57 mmol) y NH<sub>4</sub>OAc (4,39 g, 57,01 mmol) en AcOH (4 mL) se calentó a 120 °C por 5 h. La reacción se enfrió y se añadió lentamente a NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (150 mL) y se agitó por 1 h. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (0-5 % MeOH/DCM), se particionó entre DCM (50 mL)/ NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (50 mL), la capa orgánica se secó (separador de fases) y se concentró *al vacío* para proporcionar 2-metil-4-[3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-piridina (29,3 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido canela claro.

LCMS: (ES<sup>+</sup>, Larga): TR 2,16 min, m/z 384,0 [M+H]<sup>+</sup>.

15 <sup>1</sup>H NMR muestra una mezcla de confórmeros:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,31 (0,2H, br s), 12,10 (0,8H, br s), 8,30 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,77 - 7,73 (1,6H, m), 7,66 - 7,62 (0,4H, m), 7,60 (0,8H, d, J=2,0 Hz), 7,43 - 7,38 (0,3H, m), 7,36 - 7,30 (1,7H, m), 7,28 (0,2H, d, J=1,4 Hz), 7,26 - 7,21 (0,2H, m), 7,19 - 7,13 (0,8H, m), 7,04 - 7,00 (1H, m), 6,95 - 6,88 (2H, m), 6,75 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,69 (1H, dd, J=2,4, 5,7 Hz), 4,55 - 4,49 (1H, m), 4,17 - 4,09 (1H, m), 3,45 - 3,36 (1H, m), 3,30 - 3,20 (1H, m), 3,17 - 3,07 (1H, m), 2,40 (3H, s).

Ejemplo 22: Datos biológicos

25 *La evaluación biológica in vitro* de los compuestos de la invención se llevó a cabo siguiendo el procedimiento detallado más abajo. El procedimiento proporciona datos de afinidad de unión para los compuestos de la invención contra B-RAF<sup>V600E</sup> y C-RAF. La afinidad de unión se muestra en la Tabla 4 más abajo.

Ensayo de unión de Eu quinasa LanthaScreen™

30 Para determinar si los compuestos se unen a las RAF quinasas, se prueban en un ensayo de unión competitiva. El ensayo de unión Eu LanthaScreen™ de Invitrogen involucra la unión de un trazador de quinasa ATP competitivo, 647-marcado Alexa-Fluor®, a la quinasa de interés. Un anticuerpo anti-tag marcado con europio se une además a la quinasa de interés. La unión simultánea del trazador y el anticuerpo los acerca mucho a la excitación a 340 nm, activa la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) entre el fluoróforo donante de europio en el anticuerpo y aceptor 647 Alexa Fluor® en el trazador. La señal de emisión dual producida puede medirse a 665 y 615 nm.

40 Los compuestos a una concentración de 3 mM se diluyen en serie (por ejemplo, 10 μl 90 μl de 100 % sulfóxido de dimetilo (DMSO)) siete veces en placas de 96 pocillos para un total de 8 puntos de dilución. Cada dilución de DMSO se diluye además 1:100 en tampón de quinasa (por ejemplo 5 μl en 495 μl de tampón de quinasa) que contiene 50 mM de HEPES pH 7,5, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1 mM de EGTA, 0,01 % Brij-35,

45 Cada pocillo en una placa de 96 pocillos Optiplate™ (Perkin Elmer 6005569) contiene 30 μl de volumen final por muestra, que incluye 10 μl del compuesto a 3X la concentración deseada, que proporciona 10 μM a la concentración final máxima, 10 μl de mezcla de quinasa/anticuerpo a 3X la concentración deseada de quinasas recombinantes RAF y anticuerpo que proporciona 5 nM de concentración final de la quinasa B-RAF<sup>V600E</sup> (Invitrogen PV3849) y 3 nM de concentración final de la quinasa C-RAF Y340D/Y341D (Invitrogen PV3805) y 2 nM de concentración final del anticuerpo Eu-anti-GST (PV5594), y 10 μl de 3X la concentración deseada del trazador de quinasa 178 (Invitrogen PV5593) que proporciona concentraciones finales de 20 nM del trazador para la quinasa B-RAF<sup>V600E</sup> y 6 nM del trazador para la quinasa C-RAF. Las placas se incuban por 5 horas a temperatura ambiente y se leen en un lector de placas EnVision (Perkin Elmer).

50 Todos los datos se analizan usando el paquete del software GraphPad Prism. La inhibición de la unión del trazador a la quinasa de interés se evalúa por la determinación del valor de IC<sub>50</sub>, que se define como la concentración del compuesto que disminuyó el nivel de la señal de FRET medida a 665 nm en un 50 %.

55 Los resultados del estudio de afinidad de unión biológica *in vitro* de los compuestos de la invención se proporcionan en la Tabla 3 más abajo. Todos los compuestos muestran afinidad de unión contra el mutante B-RAF<sup>V600E</sup> y C-RAF. La tabla muestra la actividad de inhibición B-RAF<sup>V600E</sup> y C-RAF de los compuestos de la invención categorizada en base a los valores de IC<sub>50</sub>, las categorías son "+", "++" y "+++". La categoría "+" se refiere a los compuestos con un valor de IC<sub>50</sub> de más de 100 nM. La categoría "++" se refiere a los compuestos con un valor de IC<sub>50</sub> de 4 nM a 100 nM. La categoría "+++" se refiere a los compuestos con un valor de IC<sub>50</sub> de menos de 4 nM. Los compuestos que tienen una designación de "+++" son por tanto más activos contra B-RAF<sup>V600E</sup> y/o C-RAF que los compuestos que tienen una designación de "++". De manera similar, los compuestos que tienen una designación de "++" son más activos contra B-RAF y/o C-RAF que los compuestos que tienen una designación de "+".

65

Tabla 4.

Ejemplo	Nombre	BRAF <sup>V600E</sup> afinidad de unión	CRAF afinidad de unión
1	5-[3-(1H-bencimidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+++	+++
2	5-[3-(7-cloro-1H-bencimidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	++	++
3	5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	+++	+++
3A	Enantiómero 1 de 5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	+++	+++
3B	Enantiómero 2 de 5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	+++	+++
4	5-[3-[4-(4-piridil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+++	+++
5	5-[3-(4-terc-butil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	++	+++
6	5-[3-[4-(3-tienil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+++	+++
7	5-[3-[4-(2-tienil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+++	+++
8	5-[3-[5-(2-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+++	+++
9	5-[3-[5-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+++	+++
10	5-[3-[4-(benzofuran-3-il)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+++	+++
11	5-[3-[5-(3-piridil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+++	+++
12	5-[3-[5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+	++
13	5-[3-[5-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+++	+++
14	5-[3-[5-(1,3-benzodioxol-5-il)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+++	+++
15	5-[3-[5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	++	+++
16	5-[[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2H-cromen-6-il]oxi]-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	++	+++
17	5-[3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	++	++
18	5-[3-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+++	+++
19	5-[[[(3S)-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]oxi]-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+++	+++

20	5-[[[(3R)-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]oxi]-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+++	+++
21	2-Metil-4-[3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-piridina	++	++

Los ejemplos de compuestos de la invención con valores para sus IC<sub>50</sub> se proporcionan en la Tabla 5 más abajo.

Tabla 5

Ejemplo	Nombre	afinidad de unión BRAFF <sup>600E</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	afinidad de unión de CRAF IC <sub>50</sub> (nM)
3	5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	0,8	0,6
3A	Enantiómero 1 de 5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	1,5	1,0
3B	Enantiómero 2 de 5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	1,4	0,8
6	5-[3-[4-(3-tienil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	1,0	0,4
7	5-[3-[4-(2-tienil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	1,1	0,5

Los compuestos de la invención se seleccionaron para probarse en un ensayo alfaScreen® SureFire® pERK1/2 para evaluar la actividad celular de los compuestos.

#### Ensayo celular WiDr AlphaScreen® SureFire® pERK1/2

La línea celular colorrectal humana WiDr expresa de manera endógena la mutación B-RAF<sup>V600E</sup>, que conduce a la activación constitutiva de la vía de las MAP quinasa y a la fosforilación de ERK en ausencia de ligandos. Para determinar si los compuestos inhiben la fosforilación constitutiva de ERK en las células WiDr, se probaron usando la tecnología alfaScreen® SureFire® (kit de ensayo Perkin Elmer ERK1/2 p-T202/Y204 TGRES10K). En el día 1, las células WiDr (ATCC CRL-218™) se cuentan, centrifugan y resuspenden en medio de cultivo (Medio mínimo esencial que contiene 1 g/L de D-glucosa y 2 mm de L-glutamina (Gibco 31095), 10 % de suero fetal bovino (VWR S061)). Las células se colocan en placas, 200 µl en cada pocillo de la placa de cultivo de 96 pocillos (Corning 3585) a una densidad celular final de 80,000 células por pocillo y se incubaron a 37 °C en 5 % de CO<sub>2</sub> toda la noche.

En el día 2, los compuestos a una concentración de 6 mM se diluyeron en serie, 10 µl en 90 µl de sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 100 % seis veces en placas de 96 pocillos para un total de 7 puntos de dilución. Cada dilución y un control de DMSO se diluyeron además 1:200 (por ejemplo 5 µl en 995 µl de medio esencial mínimo + 0,1 % de suero fetal bovino). El medio se eliminó y se añaden 100 µl de dilución o control del compuesto en medio esencial mínimo + 0,1 % de suero bovino fetal a los pocillos por triplicado que contienen células, lo que proporciona 30 µM del compuesto a la concentración máxima. Las células se trataron por 1 hora o 24 horas a 37 °C. El tratamiento se elimina después y las células se incuban con tampón de lisis que contiene inhibidores de fosfatasa por 10 minutos a temperatura ambiente. Los lisados de células se transfieren a un placa de 96 pocillos Optiplate™ (Perkin Elmer 6005569) y se incuban con perlasceptoras IgG anti-ratón, un anticuerpo de conejo biotinilado anti-ERK1/2 que reconoce tanto ERK1/2 fosforilada como no fosforilada, un anticuerpo de ratón dirigido al epítipo Thr202/Tyr204 y que reconoce solo las proteínas ERK fosforiladas, y perlas donantes recubiertas con estreptavidina. El anticuerpo biotinilado se une a las perlas donantes recubiertas con estreptavidina y el anticuerpo fosfo-ERK1/2 se une a las perlasceptoras. Las placas se leen en un lector EnVision (Perkin Elmer) y la excitación de las perlas a 680 nm con un láser induce la liberación de moléculas de oxígeno singlete de las perlas donantes que desencadena la transferencia de energía a las perlasceptoras en la cercanía, lo que produce una señal que puede medirse a 570 nm. Ambos anticuerpos se unen a las proteínas ERK fosforiladas, lo que trae a las perlas donadoras y receptoras a la cercanía.

Todos los datos se analizan usando el paquete del software GraphPad Prism. La inhibición de la fosforilación de ERK se evalúa por la determinación del valor de IC<sub>50</sub>, que se define como la concentración del compuesto que disminuyó el nivel de las proteínas ERK fosforiladas en un 50 %.

Los resultados del ensayo celular WiDr alfaScreen SureFire pERK1/2 se proporcionan en la Tabla 6 más abajo. Todos los compuestos probados mostraron actividad dentro de una célula. La actividad de los compuestos de la invención se han categorizado en base a los valores de IC<sub>50</sub>, las categorías son "+", "++" y "+++". La categoría "+" se refiere a los compuestos con un valor de IC<sub>50</sub> de más de 300 nM. La categoría "++" se refiere a los compuestos con un valor de IC<sub>50</sub> de 70 nM a 300 nM. La categoría "+++"

Tabla 6.

Ejemplo	Nombre	1hr Categoría de inhibición WiDr pERK	24 hrs Categoría de inhibición WiDr pERK
3	5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	++	+
3A	Enantiómero 1 de 5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	+++	+
3B	Enantiómero 2 de 5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	++	+
19	5-[[[(3S)-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]oxi]-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	++	+
20	5-[[[(3R)-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]oxi]-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	++	+

Los ejemplos de los compuestos de la invención con valores para sus IC<sub>50</sub> se proporcionan en la Tabla 7 más abajo.

Tabla 7,

Ejemplo	Nombre	WiDr inhibición (nM) 1 hr	pERK IC <sub>50</sub> 24 hr
3	5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	100	671
3A	Enantiómero 1 de 5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	32	562
3B	Enantiómero 2 de 5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	115	416

#### Ensayo celular A375 alfaScreen SureFire pERK1/2

La línea celular humana de melanoma maligno A375 expresa de manera endógena la mutación B-RAF<sup>V600E</sup>, que conduce a la activación constitutiva de la vía de las MAP quinasa y a la fosforilación de ERK en ausencia de ligandos. Para determinar si los compuestos inhiben la fosforilación constitutiva de ERK en las células A375, se probaron usando la tecnología alfaScreen® SureFire® (kit de ensayo Perkin Elmer ERK1/2 p-T202/Y204 TGRES10K). En el día 1, las células A375 (ATCC CRL-1619) se cuentan, centrifugan y resuspenden en medio de cultivo (Medio de Eagle Modificado de Dulbecco que contiene 4,5 g/L de D-glucosa (Gibco 41965), 10 % de suero fetal bovino (VWR S061) y 4 mM de L-glutamina (Sigma G7513)). Las células se colocan en placas, 200 µl en cada pocillo de la placa de cultivo de 96 pocillos (Corning 3585) a una densidad celular final de 60,000 células por pocillo y se incubaron a 37 °C en 5 % de CO<sub>2</sub> toda la noche.

En el día 2, los compuestos a una concentración de 6 mM se diluyeron en serie, 10 µl en 90 µl de sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 100 % seis veces en placas de 96 pocillos para un total de 7 puntos de dilución. Cada dilución y un control de DMSO se diluyen además 1:200 (por ejemplo 5 µl en 995 µl de medio de cultivo libre de suero). El medio se eliminó y se añaden 50 µl de dilución o control del compuesto en medio libre de suero a los pocillos por triplicado que contienen células, lo que proporciona 30 µM del compuesto a la concentración máxima. Las células se tratan por 30 minutos a temperatura ambiente. El tratamiento se elimina después y las células se incuban con tampón de lisis que contiene inhibidores de fosfatasa por 10 minutos a temperatura ambiente. Los lisados de células se transfieren a un placa de 96 pocillos

Optiplate™ (Perkin Elmer 6005569) y se incuban con perlas aceptoras IgG anti-ratón, un anticuerpo de conejo biotinilado anti-ERK1/2 que reconoce tanto ERK1/2 fosforilada como no fosforilada, un anticuerpo de ratón dirigido al epítipo Thr202/Tyr204 y que reconoce solo las proteínas ERK fosforiladas, y perlas donantes recubiertas con estreptavidina. El anticuerpo biotinilado se une a las perlas donantes recubiertas con estreptavidina y el anticuerpo fosfo-ERK1/2 se une a las perlas aceptoras. Las placas se leen en un lector EnVision (Perkin Elmer) y la excitación de las perlas a 680 nm con un láser induce la liberación de moléculas de oxígeno singlete de las perlas donantes que desencadena la transferencia de energía a las perlas aceptoras en la cercanía, lo que produce una señal que puede medirse a 570 nm. Ambos anticuerpos se unen a las proteínas ERK fosforiladas, lo que trae a las perlas donadoras y aceptoras a la cercanía.

Todos los datos se analizan usando el paquete del software GraphPad Prism. La inhibición de la fosforilación de ERK se evalúa por la determinación del valor de IC<sub>50</sub>, que se define como la concentración del compuesto que disminuyó el nivel de las proteínas ERK fosforiladas en un 50 %.

Los resultados del ensayo celular alfaScreen SureFire pERK1/2 se proporcionan en la Tabla 8 más abajo. Todos los compuestos probados mostraron actividad dentro de una célula. La actividad de los compuestos de la invención se han categorizado en base a los valores de IC<sub>50</sub>, las categorías son "+", "++" y "+++". La categoría "+" se refiere a los compuestos con un valor de IC<sub>50</sub> de más de 300 nM. La categoría "++" se refiere a los compuestos con un valor de IC<sub>50</sub> de 70 nM a 300 nM. La categoría "+++" se refiere a los compuestos con un valor de IC<sub>50</sub> de menos de 70 nM.

Tabla 8.

Ejemplo	Nombre	Categoría de inhibición A375 pERK
2	5-[3-(7-cloro-1H-bencimidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	++
3	5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	+++
3A	Enantiómero 1 de 5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	+++
3B	Enantiómero 2 de 5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	++
4	5-[3-[4-(4-piridil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+
6	5-[3-[4-(3-tienil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+++
7	5-[3-[4-(2-tienil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+++
16	5-[[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2H-cromen-6-il]oxi]-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+
18	5-[3-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	+
19	5-[[[(3S)-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]oxi]-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	++
20	5-[[[(3R)-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]oxi]-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	++

Los ejemplos de los compuestos de la invención con valores para sus IC<sub>50</sub> se proporcionan en la Tabla 9 más abajo.

Tabla 9:

Ejemplo	Nombre	A375 pERK inhibición IC <sub>50</sub> (nM)
3	5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	9,8
3A	Enantiómero 1 de 5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	12,0

5	<b>3B</b>	Enantiómero 2 de 5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona]	112
	<b>6</b>	5-[3-[4-(3-tienil)-1H-imidazol-2-il]croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	23,4
10	<b>19</b>	5-[[[(3S)-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]oxi]-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	155
	<b>20</b>	5-[[[(3R)-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]oxi]-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona	282

#### Ensayo celular IPC-298 alfaScreen SureFire pERK1/2

15 La línea celular humana de melanoma IPC-298 expresa de manera endógena la mutación NRAS<sup>Q61L</sup> que conduce a la activación constitutiva de la vía MAPK y a la fosforilación de ERK a través de C-RAF en ausencia de ligandos. Para determinar si los compuestos inhiben la activación de ERK mediada por C-RAF en las células B-RAF<sup>WT</sup> IPC-298, se probaron usando la tecnología alfaScreen® SureFire® (kit de ensayo Perkin Elmer ERK1/2 p-T202/Y204 TGRES10K). En el día 1, las células IPC-298 (DSMZ ACC-251) se cuentan, centrifugan y resuspenden en medio de cultivo (RPMI 1640 que contiene 2g/L de D-glucosa (Gibco 31870), 10 % de suero fetal bovino (VWR S061) y 2 mm de L-glutamina (Sigma G7513). Las células se colocan en placas, 100uL en cada pocillo de la placa de cultivo de 96 pocillos (Corning 3585) a una densidad celular final de 40,000 células por pocillo y se incuban a 37 °C en 5 % de CO<sub>2</sub> toda la noche.

25 En el día 2, los compuestos a una concentración de 6 mM se diluyeron en serie, 5 µl en 45 µl de sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 100 % seis veces en placas de 96 pocillos para un total de 7 puntos de dilución. Cada dilución y un control de DMSO se diluyen además 1:200 (por ejemplo 5µl en 995µl de medio libre de suero 1640 RPMI). El medio se eliminó y se añaden 100 µl de dilución o control del compuesto en medio libre de suero 1640 RPMI a los pocillos por triplicado que contienen células, lo que proporciona 30 µM del compuesto a la concentración máxima. Las células se trataron por 1 hora a 37 °C en 5 % CO<sub>2</sub>. El tratamiento se elimina después y las células se incuban con tampón de lisis que contiene inhibidores de fosfatasa por 10 minutos a temperatura ambiente con agitación suave. Los lisados de células se transfieren a un placa de 96 pocillos Optiplate™ (Perkin Elmer 6005569) y se incuban con perlasceptoras IgG anti-ratón, un anticuerpo de conejo biotilado anti-ERK1/2 que reconoce tanto ERK1/2 fosforilada como no fosforilada, un anticuerpo de ratón dirigido al epítipo Thr202/Tyr204 y que reconoce solo las proteínas ERK fosforiladas, y perlas donantes recubiertas con estreptavidina. El anticuerpo biotilado se une a las perlas donantes recubiertas con estreptavidina y el anticuerpo fosfo-ERK1/2 se une a las perlasceptoras. Las placas se leen en un lector EnVision (Perkin Elmer) y la excitación de las perlas a 680 nm con un láser induce la liberación de moléculas de oxígeno singlete de las perlas donantes que desencadena la transferencia de energía a las perlasceptoras en la cercanía, lo que produce una señal que puede medirse a 570 nm. Ambos anticuerpos se unen a las proteínas ERK fosforiladas, lo que trae a las perlas donadoras y receptoras a la cercanía.

40 Todos los datos se analizan usando el paquete del software GraphPad Prism. La activación de la fosforilación de ERK se expresa como un porcentaje de activación relativo al compuesto de referencia, Dabrafenib.

45 Un ejemplo representativo de los resultados del ensayo celular IPC-298 alfaScreen SureFire pERK1/2 se proporciona en la Figura 1. Ejemplo 3 (5-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)croman-6-il]oxi-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona] muestra activación paradójica reducida de la vía MAPK en comparación con Dabrafenib.

50 En total nueve compuestos de la invención se probaron en el ensayo celular IPC-298 alfaScreen SureFire pERK1/2. Los compuestos fueron los ejemplos 3, 3A, 3B, 4, 6, 7, 18, 19 y 20. Cada compuesto produjo resultados similares a aquel de la Figura 1 y mostraron actividad paradójica reducida

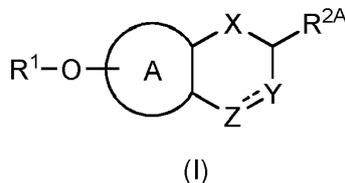
55 A través de toda la descripción y reivindicaciones de esta descripción, las palabras "comprender" y "contiene" y las variaciones de las palabras significa "que incluyen pero sin limitarse a", y no se pretende excluir (y no se excluyen) otras porciones, aditivos componentes, enteros o etapas. A través de toda la descripción y reivindicaciones de esta especificación, el singular abarca el plural a menos que el contexto requiera otra cosa. En particular, donde se use el artículo indefinido en la especificación, se entiende que contempla los plurales así como los singulares, a menos que el contexto requiera otra cosa.

60 Los rasgos, números enteros, características, compuestos, porciones químicas o grupos descritos junto con un aspecto particular, modalidad o ejemplo de la invención se entiende que son aplicables a cualquier otro aspecto, modalidad o ejemplo descrito en la presente descripción a menos que sea incompatible con estos. Todas las características descritas en esta descripción (que incluyen cualquier reivindicación, resumen y figuras adjuntas), y/o todas las etapas de cualquier método o proceso así descrito, pueden combinarse en cualquier combinación, excepto las combinaciones donde al menos algunas de tales características y/o etapas son mutuamente excluyentes.

65

## Reivindicaciones

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



en donde

A es un anillo de fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo el cual está sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido A contiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: halo, =O, -CN, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup> y SOR<sup>A</sup>;

R<sup>1</sup> es una fracción heterocíclica sustituida o no sustituida que contiene 5 o 6 átomos en un solo anillo u 8, 9, 10 u 11 átomos en un sistema de anillos bicíclico fusionado, cuando está sustituido R<sup>1</sup> contiene 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de: halo, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, =O, -OC(O)R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>C</sup>, -C(O)OR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>C(O)R<sup>C</sup>, -C(O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>, -SOR<sup>C</sup>, -NR<sup>A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -CN, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub>haloalquilo y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo;

X es N, O o S;

Y es -CR<sup>2B</sup>W o -CW;

W representa: -het<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> o -het<sup>2</sup>, en el cual het<sup>1</sup> es un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros, y het<sup>2</sup> es un sistema de anillos heterocíclico que contiene 8, 9 o 10 átomos en un sistema de anillos bicíclico fusionado; y en el cual cada uno de het<sup>1</sup> y het<sup>2</sup> puede ser independientemente sustituido o no sustituido y contienen 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de: halo, -OR<sup>A</sup>, -CN, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, en los cuales los grupos alquilo, haloalquilo y cicloalquilo antes mencionados también pueden estar en sí mismos sustituidos o no sustituidos con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de: -OR<sup>A</sup>, -CN, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>;

Z es N, O, S, -CR<sup>2C</sup>, -CR<sup>2C</sup>R<sup>2D</sup>;

R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> y R<sup>2D</sup> son cada uno independientemente seleccionados en cada aparición de: H, halo, -OR<sup>A</sup>, -CN, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo;

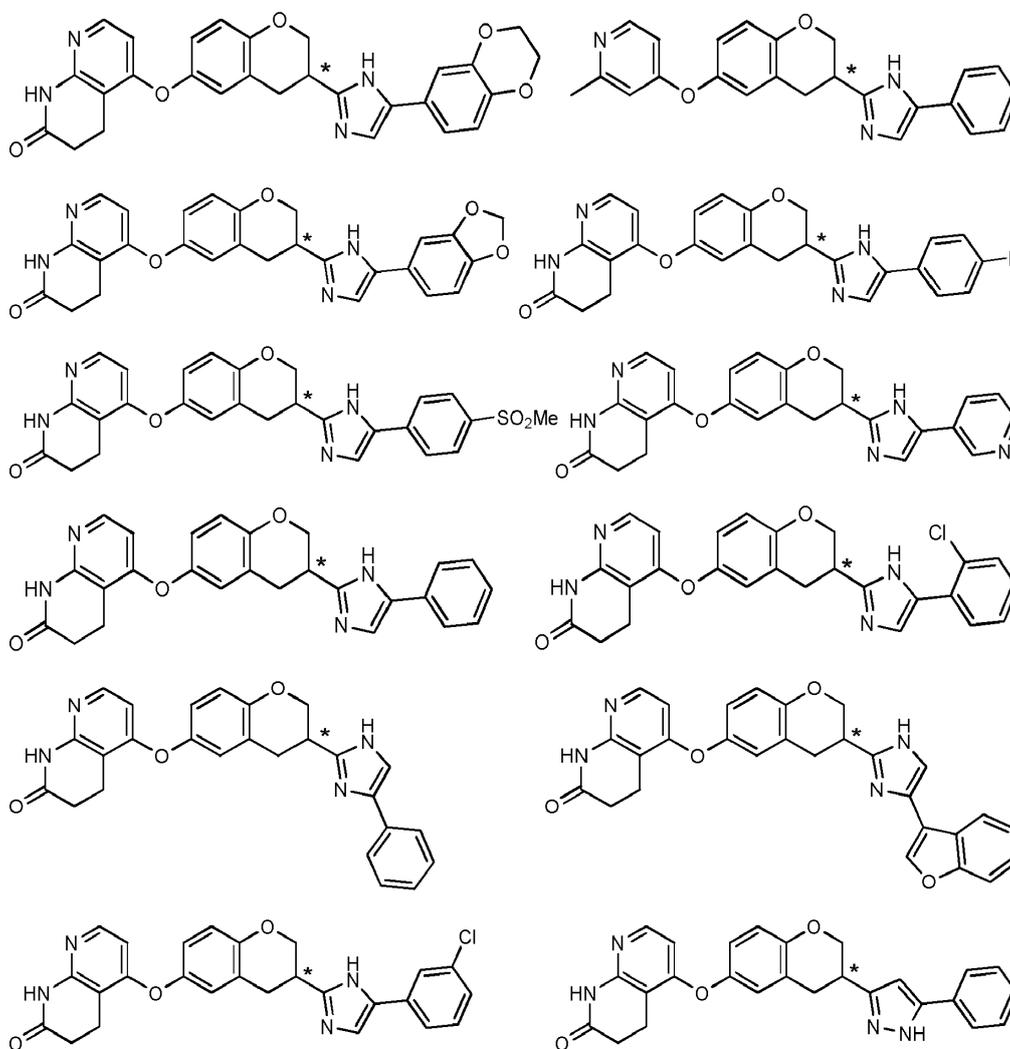
R<sup>3</sup> es seleccionado de sustituido o no sustituido: C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub>haloalquilo, una fracción carbocíclica o una fracción heterocíclica, en donde la fracción carbocíclica y la fracción heterocíclica contienen 5 o 6 átomos en un solo anillo u 8, 9 o 10 átomos en un sistema de anillos bicíclico fusionado, y cuando está sustituido R<sup>3</sup> contiene 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de: halo, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>, -SOR<sup>C</sup>, -CN, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo en los cuales los grupos alquilo, haloalquilo y cicloalquilo antes mencionados también pueden estar en sí mismos sustituidos o no sustituidos con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de: -OR<sup>A</sup>, -CN, -SOR<sup>C</sup> y -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>;

R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> son cada uno independientemente seleccionados de H, C<sub>1-4</sub> alquilo y C<sub>1-4</sub> haloalquilo; y

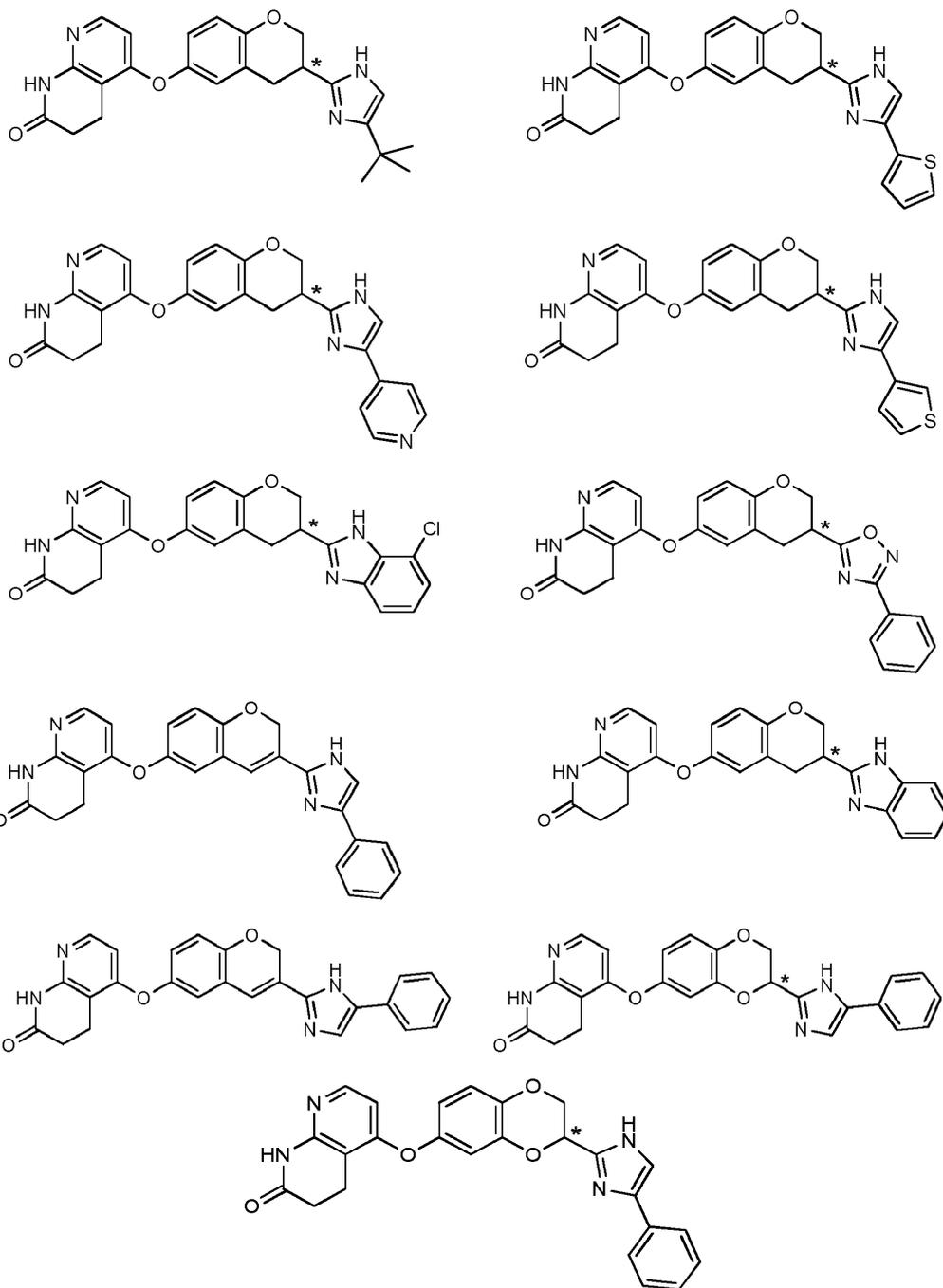
R<sup>C</sup> es seleccionado de C<sub>1-4</sub> alquilo y C<sub>1-4</sub> haloalquilo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde A es fenilo.
3. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde X es O o S, opcionalmente en donde X es O.
4. Un compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde Z es O y Y es CR<sup>2B</sup>W, o Z es CR<sup>2C</sup>R<sup>2D</sup> y Y es CR<sup>2B</sup>W, o Z es CR<sup>2C</sup> y Y es CW.
5. Un compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde R<sup>1</sup> es una fracción heterocíclica sustituida o no sustituida que contiene 6 átomos en un solo anillo o 10 átomos en un sistema de anillos bicíclico fusionado, opcionalmente en donde R<sup>1</sup> es seleccionado de: piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, dihydroquinolinilo, quinolinona-ilo, tetrahydroquinolinona-ilo, dihydroquinolinona-ilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, dihydroisoquinolinilo, isoquinolinona-ilo, tetrahydroisoquinolinona-ilo, dihydroisoquinolinona-ilo, naptiridinilo, oxo-naptiridinilo, dihidronaptiridinilo, tetrahidronaptiridinilo, oxo-tetrahidronaptiridinilo, y oxo-dihidro-H-naptiridinilo sustituido o no sustituido, además opcionalmente en donde R<sup>1</sup> es piridilo sustituido o no sustituido u oxo-dihidro-H-naptiridinilo sustituido o no sustituido.
6. Un compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde W representa -het<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>o -het<sup>2</sup>, en donde het<sup>1</sup> está representado por un grupo seleccionado de: C<sub>5-6</sub> heterocicloalquilo o C<sub>5-6</sub> heteroarilo sustituido o no sustituido, opcionalmente seleccionado de pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol y triazol sustituido o no sustituido, y het<sup>2</sup> está representado por un grupo seleccionado de C<sub>8-10</sub> heterocicloalquilo o C<sub>8-10</sub> heteroarilo sustituido o no sustituido.

7. Un compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde  $\text{het}^1$  está representado por: pirazol, imidazol u oxadiazol sustituido o no sustituido y  $\text{het}^2$  está representado por bencimidazol sustituido o no sustituido.
8. Un compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde  $\text{R}^3$  es seleccionado de:  $\text{C}_{1-6}$ alquilo, una fracción carbocíclica sustituida o no sustituida o una fracción heterocíclica sustituida o no sustituida, en donde la fracción carbocíclica y la fracción heterocíclica contienen 5 o 6 átomos en a solo anillo aromático u 8, 9 o 10 átomos en un sistema de anillos bicíclico fusionado, en donde un anillo del sistema de anillos bicíclico es aromático, opcionalmente, en donde  $\text{R}^3$  puede ser seleccionado de un: *iso*-propilo, *terc*-butilo, fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzodioxolanilo, indazolilo, indazolinilo, bencimidazolilo, bencimidazolinilo, bencitiazolilo, benzoisotiazol, cromanilo, isocromanilo, tetralinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y tetrahydroquinoxalinilo sustituido o no sustituido.
9. Un compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde  $\text{R}^A$  y  $\text{R}^B$  son cada uno independientemente seleccionados de H, metilo, etilo o trifluorometilo y  $\text{R}^C$  es seleccionado de metilo, etilo o trifluorometilo, opcionalmente en donde  $\text{R}^A$  y  $\text{R}^B$  son H;  $\text{R}^A$  y  $\text{R}^B$  so metilo; o  $\text{R}^A$  es H y  $\text{R}^B$  es metilo y  $\text{R}^C$  es metilo.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula (I) es seleccionado de:



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50



opcionalmente en donde un símbolo \* indica un centro quiral y el centro quiral tiene una configuración (R) o una configuración (S).

- 55 11. Un compuesto en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquier reivindicación anterior.
12. Un compuesto de cualquier reivindicación anterior para usar como un medicamento.
- 60 13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para usar en el tratamiento de una afección que es modulada por Raf quinasas, en donde la afección tratable mediante la inhibición de las RAF quinasas es seleccionada de: cáncer, sarcoma, melanoma, cáncer de piel, tumores hematológicos, linfoma, carcinoma y leucemia, opcionalmente en donde la afección tratable mediante la inhibición de las RAF quinasas es seleccionada de: adenocarcinoma de Barret; carcinomas del tracto biliar; cáncer de mama; cáncer de cuello uterino; colangiocarcinoma; tumores del sistema nervioso central; tumores primarios del SNC; glioblastomas, astrocitomas; glioblastoma multiforme; ependimomas; tumores secundarios del SNC (metástasis en sistema nervioso central de
- 65

tumores que se originan fuera del sistema nervioso central); tumores cerebrales; metástasis cerebrales; cáncer colorrectal; carcinoma de colon intestinal grueso; cáncer gástrico; carcinoma de cabeza y cuello; carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; leucemia linfoblástica aguda; leucemia mielógena aguda (AML); síndromes mielodisplásicos; leucemia mielógena crónica; Linfoma de Hodgkin; Linfoma no Hodgkin; leucemia megacarioblástica; mieloma múltiple; eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; cáncer de pulmón; cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de ovarios; cáncer endometrial; cáncer de páncreas; adenoma pituitario; cáncer de próstata; cáncer renal; melanoma metastásico y cáncer de tiroides.

5

10 14. El compuesto para usar de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para usar simultáneamente, secuencialmente o por separado con un agente antitumoral adicional, en el tratamiento de cáncer, sarcoma, melanoma, cáncer de piel, tumores hematológicos, linfoma, carcinoma o leucemia.

15

20

25

30

15. El compuesto para usar de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para usar en el tratamiento de una afección seleccionada de: cáncer, sarcoma, melanoma, cáncer de piel, tumores hematológicos, linfoma, carcinoma y leucemia, opcionalmente en donde la afección es seleccionada de: adenocarcinoma de Barret; carcinomas del tracto biliar; cáncer de mama; cáncer de cuello uterino; colangiocarcinoma; tumores del sistema nervioso central; tumores primarios del SNC; glioblastomas, astrocitomas; glioblastoma multiforme; ependimomas; tumores secundarios del SNC (metástasis en sistema nervioso central de tumores que se originan fuera del sistema nervioso central); tumores cerebrales; metástasis cerebrales; cáncer colorrectal; carcinoma de colon intestinal grueso; cáncer gástrico; carcinoma de cabeza y cuello; carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; leucemia linfoblástica aguda; leucemia mielógena aguda (AML); síndromes mielodisplásicos; leucemia mielógena crónica; Linfoma de Hodgkin; Linfoma no Hodgkin; leucemia megacarioblástica; mieloma múltiple; eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; cáncer de pulmón; cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de ovarios; cáncer endometrial; cáncer de páncreas; adenoma pituitario; cáncer de próstata; cáncer renal; melanoma metastásico y cáncer de tiroides

16. Una composición farmacéutica, en donde la composición comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

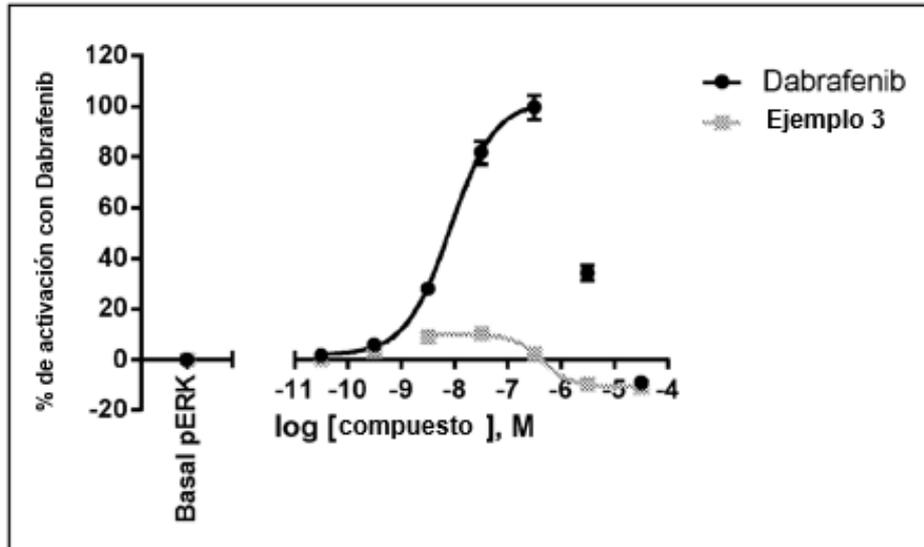


Figura 1