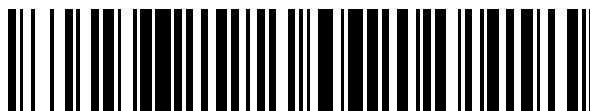


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 802**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**C07D 471/14** (2006.01)

**C07D 495/14** (2006.01)

**A61P 21/00** (2006.01)

**A61P 7/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2015 PCT/IB2015/054174**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2015 WO15186063**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2015 E 15731121 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3152209**

54 Título: **Derivados de naftiridinodiona como supresores de mutaciones sin sentido**

30 Prioridad:

**03.06.2014 EP 14170976**

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

**19.11.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**REINHARDT, JUERGEN;  
SCHMIEDEBERG, NIKO y  
SPANKA, CARSTEN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 731 802 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de naftiridinodiona como supresores de mutaciones sin sentido

Campo de la invención

5 La invención se refiere a derivados de naftiridinodiona, a su preparación, a su uso como medicamentos, y a medicamentos que los comprenden.

10 Muchas enfermedades genéticas humanas son causadas por mutaciones sin sentido (véase Keeling y colaboradores, WIREs RNA, 2011, 2, 837-852; Linde y colaboradores, Trends in Genetics, 2008, 24(11), 552-563; y Rose y colaboradores, Pharmacology & Therapeutics, 2012 136(2), 227-266).

15 Una mutación sin sentido es una mutación genética que conduce a la transformación de un codón codificante en un codón de terminación prematura (posteriormente en la presente PTC) antes del codón de terminación normal.

Los codones de terminación eucarióticos son UAA, UAG o UGA.

20 El codón de terminación normal detiene la traducción genética y hace posible la síntesis de proteínas de origen natural de longitud completa. Un PTC impide tal síntesis de proteínas de origen natural y conduce a proteínas truncadas, en muchos casos inactivas. La falta parcial/total resultante de proteína conduce a la patología de la enfermedad causada por dicha mutación sin sentido.

25 Las mutaciones sin sentido pueden ser mutaciones dentro del marco, por ejemplo, intercambios de ácido nucleico individuales que transforman un solo codón en un PTC, o mutaciones de cambio de marco, por ejemplo, una sola inserción/supresión de ácido nucleico que transforme el codón afectado en un PTC.

Un compuesto que es capaz de suprimir el efecto de una mutación sin sentido se denomina en la presente un "supresor de mutación sin sentido".

30 Un mecanismo para suprimir el efecto de las mutaciones sin sentido es aumentar la velocidad de eventos de lectura durante la traducción. Un compuesto que tiene este mecanismo de acción se denomina en la presente un "activador de lectura". En un evento de lectura, se utiliza un ARNt de amino-acilo que es casi cognado para recodificar un codón de terminación en un codón codificante. En condiciones basales, la recodificación de un PTC en un codón codificante se presenta en menos del 1% de los eventos de traducción, mientras que la supresión de un codón de parada normal se presenta a una frecuencia de <0.1%. Los aminoácidos insertados mediante la recodificación no serán necesariamente idénticos a los aminoácidos correspondientes de la proteína de origen natural; sin embargo, se toleran funcionalmente muchas sustituciones de aminoácidos. Por consiguiente, una proteína producida mediante la activación de lectura puede poseer una actividad fuertemente similar a la proteína de origen natural. En consecuencia, mediante el aumento de la velocidad de recodificación del PTC, se puede restaurar suficiente proteína funcional para proporcionar un beneficio terapéutico a los pacientes portadores de una mutación sin sentido.

45 Otro mecanismo para suprimir el efecto de las mutaciones sin sentido es inhibir la degradación de ARNm mediada por mutaciones sin sentido (NMD). Un compuesto que tiene este mecanismo de acción se denomina en la presente un "inhibidor de NMD". La NMD regula el nivel total de transcritos portadores de PTC: detecta y degrada estos transcritos para prevenir la síntesis de proteínas truncadas, las cuales podrían ser no funcionales o perjudiciales debido a los efectos negativos dominantes o de ganancia de función. La inhibición de NMD aumenta el número de transcritos disponibles que también podrían ser un mecanismo para restaurar suficiente proteína funcional para un beneficio terapéutico.

50 Los compuestos descritos como supresores de mutaciones sin sentido son ciertos antibióticos aminoglucosídeos, por ejemplo, en la Publicación Internacional Número WO2007113841, y ciertos ácidos 1,2,4-oxadiazol-benzoicos, por ejemplo, en la Publicación Internacional Número WO2004091502, y un compuesto comúnmente denominado amlexanox (Publicación Internacional Número WO2012016930).

55 La Publicación Internacional Número WO2009086303 describe agentes para aumentar la vida útil. La Publicación Internacional Número WO96/28444 describe compuestos de dihidro-pirimido-quinolinona como inhibidores de tirosín cinasas.

60 Otros derivados de pirido-pirimidinodiona se describen en la Publicación Internacional Número WO199208719, en Synthetic Communications, 1999, 29(22), 3919-3937, en Monatshefte fuer Chemie, 1996, 127(8/9), 917-925.

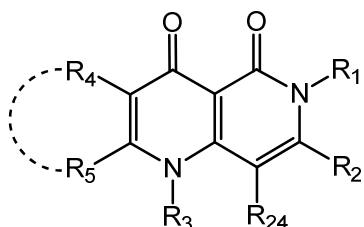
65 Los supresores de mutaciones sin sentido se consideran útiles en el tratamiento de un gran número de enfermedades causadas por mutaciones sin sentido. Los ejemplos prominentes de las enfermedades causadas por mutaciones sin sentido son las enfermedades causadas por mutaciones sin sentido en enzimas lisosomales, por ejemplo, mucopolisacaridosis I (síndrome de Hurler) causada por mutaciones sin sentido en la  $\alpha$ -L-iduronidasa; hemofilia A o hemofilia B causada por mutaciones sin sentido en los factores de coagulación 7, 8 o 9; fibrosis quística causada por

mutaciones sin sentido en el canal de cloro de CFTR; enfermedades causadas por mutaciones sin sentido en las proteínas estructurales, por ejemplo, distrofia muscular de Duchenne o Becker causada por mutaciones sin sentido en la distrofina; o cáncer causado por mutaciones sin sentido en APC o p53.

5 Existe una necesidad de proporcionar nuevos supresores de mutaciones sin sentido que sean buenos fármacos candidatos. En particular, los compuestos preferidos deben ser supresores potentes de mutaciones sin sentido a la vez que muestren poca potencia en otros ensayos de fármacos, por ejemplo, GPCR o ensayos de canales de iones. Deben exhibir una baja unión a las proteínas plasmáticas. Deben ser bien absorbidos en el tracto gastrointestinal, deben ser suficientemente estables metabólicamente, y deben poseer propiedades farmacocinéticas favorables. No deben ser tóxicos, y deben demostrar pocos efectos secundarios. Adicionalmente, el fármaco candidato ideal será capaz de existir en una forma física que sea estable, no higroscópica, y que se formule fácilmente.

15 Los compuestos de la invención son supresores de mutaciones sin sentido y, por consiguiente, son potencialmente útiles en el tratamiento de un gran número de enfermedades causadas por mutaciones sin sentido, en particular en donde la enfermedad se selecciona a partir de hemofilia A, hemofilia B, fibrosis quística, mucopolisacaridosis I, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, cáncer causado por pérdida de la función del gen APC y cáncer causado por pérdida de la función del gen p53.

20 En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I') en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable:



(I')

25 en donde:

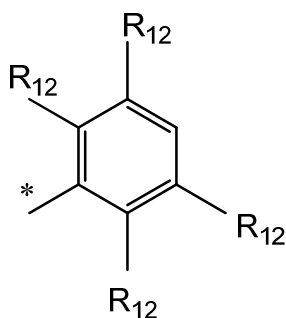
30 a) R<sub>1</sub> es un sistema de anillo no aromático monocíclico de cinco a seis miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R<sub>6</sub>; en donde cada R<sub>6</sub> es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, halogenalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

y

35 R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>2-6</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo;

o

40 b) R<sub>1</sub> es:



en donde el anillo de fenilo se une por medio del enlace marcado con un asterisco;

cada R<sub>12</sub> es hidrógeno;

y

5 R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>2-7</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo;

o

10 c) R<sub>1</sub> es un anillo seleccionado a partir de pirrolilo y piridin-2-ilo, cuyo anillo puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>2-7</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno o -CH<sub>2</sub>R<sub>18</sub> y R<sub>18</sub> es hidrógeno;

15 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>;

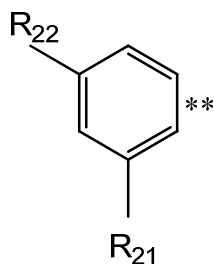
o

20 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo que se selecciona a partir de:

- un anillo carbocíclico no aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez con R<sub>19</sub>;

- un anillo de tiofeno, el cual puede estar sustituido una vez con R<sub>20</sub>; y

25



- , el cual se fusiona al resto de la molécula por medio del enlace marcado con dos asteriscos;

30 R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> se seleccionan independientemente a partir de halógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>21</sub> es hidrógeno;

o

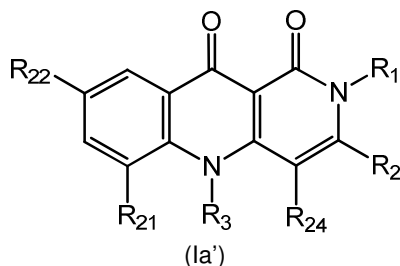
35 R<sub>3</sub> y R<sub>21</sub> tomados juntos son -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

R<sub>22</sub> es hidrógeno; y

R<sub>24</sub> es hidrógeno o halógeno.

40

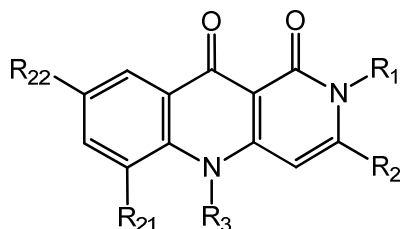
En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (Ia'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, el cual es:



45

en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>24</sub> son como se definen en la presente en relación con un compuesto de la fórmula (I').

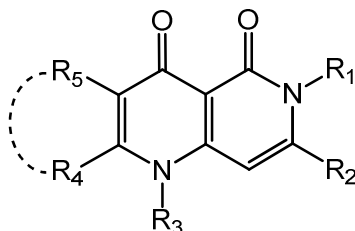
En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (Ia), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, el cual es:



5 (Ia)

en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>21</sub> y R<sub>22</sub> son como se definen en la presente en relación con un compuesto de la fórmula (I).

10 En un tercer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, el cual es:



(Ib)

15 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se definen en la presente en relación con un compuesto de la fórmula (I).

A menos que se especifique de otra manera, el término "compuestos de la invención" se refiere a los compuestos de las fórmulas (I'), (Ia), (Ia'), y (Ib); a las sales de los compuestos; a los hidratos o solvatos de los compuestos y/o sales; así como a todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros), tautómeros y compuestos isotópicamente marcados (incluyendo las sustituciones con deuterio); así como a los restos inherentemente formados (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos).

A menos que se indique de otra manera, las expresiones utilizadas en esta invención tienen el siguiente significado:

25 "Alquilo" representa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada y, por ejemplo, puede ser metilo, etilo, propilo normal o isopropilo, o butilo normal, isobutilo, butilo secundario o butilo terciario; alquilo C<sub>2-7</sub> representa preferentemente un alquilo C<sub>2-4</sub> de cadena lineal o de cadena ramificada, dándose una preferencia particular a etilo, propilo normal, isopropilo y butilo terciario. Alquilo C<sub>1-4</sub> representa preferentemente un alquilo C<sub>1-3</sub> de cadena lineal o de cadena ramificada, dándose una preferencia particular a metilo, etilo, propilo normal e isopropilo.

30 Cada parte de alquilo de "alcoxilo", "halogen-alquilo", "hidroxi-alquilo", "amino-alquilo", "alcoxi-alquilo", y así sucesivamente, tendrá el mismo significado que se describe en la definición de "alquilo" anteriormente mencionada, en especial con respecto a la linealidad y el tamaño preferencial, a menos que se especifique adicionalmente el tamaño.

35 "Cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" representa un resto alicíclico saturado que tiene de tres a seis átomos de carbono. Este término se refiere a grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

40 Un sustituyente que está sustituido "una vez o más de una vez", por ejemplo, como se define en relación con R<sub>1</sub>, está preferentemente sustituido con de uno a tres sustituyentes. Por consiguiente, "una vez o más de una vez" incluye, pero no se limita a, uno, dos o tres sustituyentes.

45 Halógeno es en general flúor, cloro, bromo o yodo; preferentemente flúor, cloro o bromo. Los grupos halogen-alquilo tienen preferentemente una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono, y son, por ejemplo, fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, 2,2,2-trifluoro-etilo, 2-fluoro-etilo, 2-cloro-etilo, pentafluoro-etilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloro-etilo, 2,2,2-tricloro-etilo, 1,1,2,2-tetrafluoro-etilo, 2,2,3,3-tetrafluoro-propilo,

2,2,3,3,3-pentafluoro-propilo o 2,2,3,4,4,4-hexafluoro-butilo.

Los ejemplos de los sistemas de anillos heterocíclicos son: pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, triazolina, triazolidina, tetrazol, furano, dihidrofurano, tetrahydrofurano (THF), oxadiazol, dioxolano, tiofeno, dihidro-tiofeno, tetrahydro-tiofeno, oxazol, oxazolina, oxazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, piridina, piperidina, piridazina, pirazina, pirimidina, piperazina, triazina, pirano, tetrahydro-pirano, tiopirano, tetrahydro-tiopirano, oxazina, tiazina, morfolina.

Los compuestos de la fórmula (I'), (Ia'), (Ia) o (Ib) pueden existir en una forma ópticamente activa o en forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo, en forma de mezclas racémicas o de mezclas diaestereoméricas. En particular, puede haber átomos de carbono asimétricos presentes en los compuestos de la fórmula (I'), (Ia'), (Ia) o (Ib), y sus sales. A menos que se disponga de otra manera en la presente, todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, son abarcados por la invención.

Como se utiliza en la presente, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas, las cuales pueden existir para un compuesto dado de la invención, e incluyen los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no poderse superponer con su imagen especular homóloga, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden superponer con su imagen especular homóloga. Por consiguiente, la invención incluye los enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no se pueden superponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que rotan la luz polarizada en el plano en la longitud de onda de la línea de sodio D. Los compuestos descritos en la presente pueden contener uno o más centros asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). A menos que se disponga de otra manera en la presente, la invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de intermedios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando las técnicas convencionales.

Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z.

Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono, o similares) de los compuestos de la invención puede estar presente en una forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, en la configuración (R), (S), o (R,S). En ciertas modalidades, cada átomo asimétrico tiene cuando menos el 50 por ciento de exceso enantiomérico, cuando menos el 60 por ciento de exceso enantiomérico, cuando menos el 70 por ciento de exceso enantiomérico, cuando menos el 80 por ciento de exceso enantiomérico, cuando menos el 90 por ciento de exceso enantiomérico, cuando menos el 95 por ciento de exceso enantiomérico, o cuando menos el 99 por ciento de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S). Si es posible, los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados pueden estar presentes en la forma cis (Z) o trans (E).

De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diaestereómeros, isómeros ópticos (enantiómeros), racematos o mezclas de los mismos.

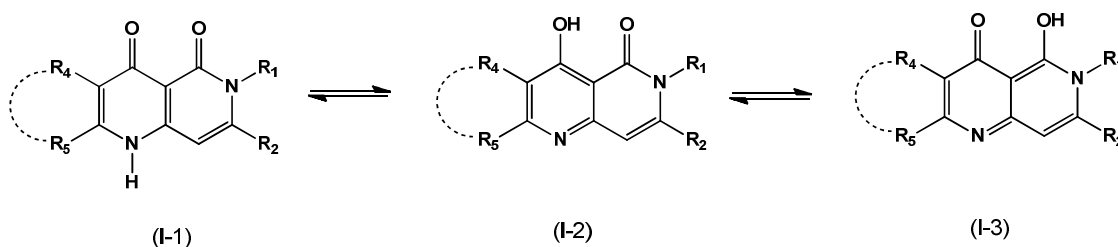
Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diaestereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermedios se pueden resolver en los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activa, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la invención en sus enantiómeros ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionada de una

sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, el ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

5 Dependiendo de la definición del sustituyente, los compuestos de la fórmula (I'), (Ia'), (Ia) o (Ib) se pueden presentar en diferentes formas tautoméricas. Todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I'), (Ia'), (Ia) o (Ib) son abarcadas por la invención.

10 Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (Ib), en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se definen bajo la fórmula (Ib), y R<sub>3</sub> es hidrógeno, pueden existir en formas tautoméricas (I-1), (I-2) o (I-3):



15 Como se utilizan en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. Los compuestos de la invención pueden ser capaces de formar sales de adición de ácido y/o base en  
20 virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden sintetizar a partir de una fracción básica o ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la  
25 reacción de las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es recomendable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20<sup>a</sup> Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985);  
30 y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

35 Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras  
40 ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tenga una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>F, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>125</sup>I respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados, como se definen en la presente, por ejemplo, aquellos en donde están presentes isótopos radioactivos, tales como <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C, o aquellos en donde están presentes isótopos no radioactivos, tales como <sup>2</sup>H y <sup>13</sup>C. Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con <sup>14</sup>C), en  
45 los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, <sup>2</sup>H o <sup>3</sup>H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, un compuesto marcado con <sup>18</sup>F puede ser particularmente deseable para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I'), (Ia'), (Ia) o (Ib) se pueden  
50 preparar en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los ejemplos y en las preparaciones acompañantes utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, <sup>2</sup>H o D), puede proporcionar ciertas  
55 ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este

contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I'), (Ia'), (Ia) o (Ib). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir mediante el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3500 (52.5 por ciento de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de cuando menos 4000 (60 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 4500 (67.5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5000 (75 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5500 (82.5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6000 (90 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6333.3 (95 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6466.7 (97 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6600 (99 por ciento de incorporación de deuterio), o de cuando menos 6633.3 (99.5 por ciento de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido por ejemplo, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

Los compuestos de la invención que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores de puentes de hidrógeno, pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I'), (Ia'), (Ia) o (Ib) mediante los procedimientos de formación de cocristales conocidos. Estos procedimientos incluyen moler, calentar, cosublimar, cofusionar, o poner en contacto en solución los compuestos de la fórmula (I'), (Ia'), (Ia) o (Ib) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización, y aislar los cocristales formados de esta manera. Los formadores de cocristales adecuados incluyen aquellos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de la fórmula (I'), (Ia'), (Ia) o (Ib).

La invención también contempla el uso de profármacos de los compuestos de la invención que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como la hidrólisis, el metabolismo y similares, hasta obtener un compuesto de la invención tras la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas involucradas en la elaboración y utilización de los profármacos son bien conocidas por los expertos en la materia. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Capítulos 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001).

Adicionalmente, los compuestos de la invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo), con una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquellas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas como inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de solvente es agua. Los compuestos de la invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar, inherentemente o por diseño, polimorfos.

En la presente, se describen diferentes modalidades de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada modalidad se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar otras modalidades de la presente invención.

La definición de los sustituyentes se aplica a los compuestos de las fórmulas (I), (Ia), (Ia'), y (Ib) como sea aplicable.

La definición de los sustituyentes se aplica a los productos finales, así como a los intermedios correspondientes.

Modalidad 1. Un compuesto de la fórmula (I'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

Modalidad 2. Un compuesto de la fórmula (Ia'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 1, como se describe anteriormente.

Modalidad 3. Un compuesto de la fórmula (Ia), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 2, como se describe anteriormente.

Modalidad 4. Un compuesto de la fórmula (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 1 o 2, como se describe anteriormente.

Modalidad 5. Un compuesto de la fórmula (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal



farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 4, en donde R<sub>1</sub> es piridin-z-ilo.

Modalidad 6. Un compuesto de la fórmula (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>2-6</sub>.

Modalidad 7. Un compuesto de la fórmula (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 6, en donde R<sub>2</sub> es n-propilo.

Modalidad 8. Un compuesto de la fórmula (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 6, en donde R<sub>2</sub> es isopropilo.

Modalidad 9. Un compuesto de la fórmula (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde R<sub>2</sub> es ciclopropilo.

Modalidad 10. Un compuesto de la fórmula (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde R<sub>2</sub> es ciclobutilo.

Modalidad 11. Un compuesto de la fórmula (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde R<sub>2</sub> es ciclopentilo.

Modalidad 12. Un compuesto de la fórmula (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 11, en donde R<sub>3</sub> es hidrógeno.

Modalidad 13. Un compuesto de la fórmula (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 11, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo carbocíclico no aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez con R<sub>19</sub>; R<sub>19</sub> se selecciona a partir de halógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>.

Modalidad 14. Un compuesto de la fórmula (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 13, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo.

Modalidad 15. Un compuesto de la fórmula (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 13, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de ciclohexilo.

Modalidad 16. Un compuesto de la fórmula (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 15, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de ciclohexilo sustituido una vez con alquilo C<sub>1-3</sub>.

Modalidad 17. Un compuesto de la fórmula (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 13, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de cicloheptilo.

Modalidad 18. Un compuesto de la fórmula (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 11, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de tiofeno.

Modalidad 19. Un compuesto de la fórmula (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 18, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de tiofeno unido al resto de la molécula para dar un compuesto de tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridinodiona.

Modalidad 20. Un compuesto de la fórmula (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 18, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de tiofeno unido al resto de la molécula para dar un compuesto de tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridinodiona.

Modalidad 21. Un compuesto de la fórmula (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 18, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de tiofeno unido al resto de la molécula para dar un compuesto de tieno-[3,4-b][1,6]-naftiridinodiona.

Modalidad 22. Un compuesto de la fórmula (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 18 a 21, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de tiofeno sustituido una vez con alquilo C<sub>1-3</sub>.

Modalidad 23. Un compuesto de la fórmula (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 18 a 21, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el enlace con el que

están unidos, forman un anillo de tiofeno no sustituido.

Modalidad 24. Un compuesto de la fórmula (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 11, en donde R<sub>4</sub> es hidrógeno.

5 Modalidad 25. Un compuesto de la fórmula (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 11, en donde R<sub>4</sub> es metilo.

10 Modalidad 26. Un compuesto de la fórmula (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 24 o 25, en donde R<sub>5</sub> es hidrógeno.

Modalidad 27. Un compuesto de la fórmula (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 24 o 25, en donde R<sub>5</sub> es metilo.

15 Modalidad 28. Un compuesto de la fórmula (I'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 1, el cual se selecciona a partir de:

3-ciclobutil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

20 3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

25 3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

9-isopropil-8-fenil-1H-indolo[1,7-ab][1,6]-naftiridino-6,7(2H,8H)-diona;

7-isopropil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona;

30 7-isopropil-9-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona;

7-isopropil-2-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona;

35 7-isopropil-2,9-dimetil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona;

6-isopropil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;

6-isopropil-4-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;

40 6-isopropil-2-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;

6-isopropil-2,4-dimetil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;

45 6-isopropil-3-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;

6-isopropil-3,4-dimetil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;

3-isopropil-2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

50 3-isopropil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridino-1,9(2H)-diona;

3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridino-1,9(2H)-diona;

7-ciclobutil-1,2,3-trimetil-6-fenil-1,6-naftiridino-4,5(1H,6H)-diona;

55 3-ciclobutil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridino-1,9(2H)-diona;

7-ciclobutil-2,3-dimetil-6-fenil-1,6-naftiridino-4,5(1H,6H)-diona;

60 3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

7-ciclobutil-9-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona;

3-ciclobutil-2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

65 7-ciclobutil-2,9-dimetil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona;

7-ciclobutil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona;

7-ciclobutil-2-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona;

6-ciclobutil-4-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;

6-ciclobutil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;

6-ciclobutil-2,4-dimetil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;

6-ciclobutil-2-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;

9-ciclobutil-8-fenil-1H-indolo[1,7-ab][1,6]-naftiridino-6,7(2H,8H)-diona;

3-ciclobutil-2-ciclopentil-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-2-ciclopentil-5-metil-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

2-ciclopentil-3-isopropil-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

2-ciclopentil-3-isopropil-5-metil-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-5-metil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-5-metil-2-(pirrolidin-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

4-cloro-3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

4-cloro-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona; y

4-bromo-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona.

Los compuestos de la fórmula (I'), (Ia), (Ia') o (Ib) se pueden preparar mediante procesos convencionales, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos, cuyos procesos son otros aspectos de la invención. Adicionalmente, los compuestos de la fórmula (I'), (Ia), (Ia') o (Ib) o sus precursores se pueden obtener a partir de los compuestos que se describen en los Ejemplos, por ejemplo, mediante reducción, oxidación y/u otra funcionalización de los compuestos resultantes y/o mediante la eliminación de cualesquiera grupos protectores opcionalmente presentes, y la recuperación del compuesto que se pueda obtener de esta manera de la fórmula (I'), (Ia), (Ia') o (Ib) o del precursor pretendido. Las reacciones se pueden efectuar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos. El procesamiento de las mezclas de reacción y la purificación de los compuestos que se pueden obtener de esta manera, se pueden llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos conocidos. Las sales de adición de ácido se pueden producir a partir de las bases libres de una manera conocida, y *viceversa*. Los materiales de partida, por ejemplo, los materiales de partida como se describen en los Ejemplos, pueden ser conocidos o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos convencionales partiendo de compuestos conocidos.

La invención también contempla que los compuestos de la fórmula (I'), (Ia), (Ia') o (Ib) se pueden formar mediante biotransformación *in vivo* a partir de profármacos.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la invención, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. En adición, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden componer en una forma sólida incluyendo cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en una forma líquida, incluyendo soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes reguladores del pH, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también,

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico, o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Los comprimidos pueden recubrirse ya sea con recubrimiento de película o bien con recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para su administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, en la forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para su uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el objeto de proporcionar preparados farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Los comprimidos contienen el principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos quedan sin recubrimiento o se recubren mediante las técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el principio activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 por ciento, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 por ciento, del principio activo.

Las composiciones adecuadas para su aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para facilitar el paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de una venda que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para fijar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para su aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones rociables, por ejemplo, para su suministro mediante aerosol o similares. Estos sistemas de suministro tópico serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aspersiones y similares. Por consiguiente, estas son particularmente adecuadas para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo productos cosméticos muy conocidos en este campo. Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores, y conservantes.

Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. De una manera conveniente se suministran en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula componente mixta, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o de una presentación de aspersiones en aerosol a partir de un envase presurizado, bomba, aspersor, atomizador, o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

La invención proporciona además las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la invención como principios activos, debido a que el agua puede facilitar la

degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o con un bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras se envasan preferentemente utilizando materiales conocidos para prevenir su exposición al agua, de tal manera que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de los envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases de tipo blíster, y envases de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la invención como un principio activo. Estos agentes, a los cuales se hace referencia en la presente como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o tampones salinos etc.

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cualesquiera de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes anti-fúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, así como materiales y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por un experto ordinario en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto cuando cualquier vehículo convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

Los compuestos de la fórmula I o las sales farmacéuticas aceptables de los mismos exhiben valiosas propiedades farmacológicas y, por consiguiente, son útiles como productos farmacéuticos.

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula (I'), (Ia), (Ia') o (Ib) pueden ser útiles para la investigación sobre las enfermedades causadas por mutaciones sin sentido, por ejemplo, como compuestos de herramienta.

En particular, los compuestos de la fórmula (I'), (Ia), (Ia') o (Ib) actúan como supresores de mutaciones sin sentido en PTCs frecuentes, por ejemplo, en Y122X en el ARNm de la proteína reguladora de conductancia de la fibrosis quística (CFTR). Esto se puede determinar *in vitro*, por ejemplo, utilizando las líneas celulares que expresan los constructos de GFP-CFTR-Y122X-Renilla como se describen en la presente.

Los compuestos de la invención, por consiguiente, pueden ser útiles en la prevención, el tratamiento, o la demora del progreso de enfermedades causadas por mutaciones sin sentido.

El término "enfermedad causada por una mutación sin sentido" se conoce en el campo. Se refiere a una enfermedad que está presente en los pacientes portadores de una mutación sin sentido en un gen relevante de la enfermedad en donde la mutación sin sentido provoca una falta parcial/total de proteína que entonces provoca la patología de la enfermedad.

En una modalidad, la enfermedad se selecciona a partir de hemofilia A, hemofilia B, fibrosis quística, mucopolisacaridosis I, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, cáncer causado por pérdida de la función del gen APC y cáncer causado por pérdida de la función del gen p53.

Para las indicaciones (afecciones y trastornos) anteriormente mencionadas, la dosificación apropiada variará dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado, del huésped, del modo de administración, y de la naturaleza y gravedad de la afección que se trate. Sin embargo, en general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales con una dosificación diaria de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 miligramos/kilogramo de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo de peso corporal, por ejemplo, de 1 miligramo/kilogramo. En los mamíferos superiores, por ejemplo, en los seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1000 miligramos, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 miligramos, más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 miligramos del compuesto de la invención convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

Para utilizarse de acuerdo con la invención, un compuesto de la invención se puede administrar como el único agente activo o en combinación con otros agentes activos, de cualquier manera usual, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en la forma de comprimidos o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo, en la forma de soluciones o suspensiones para inyección. Una combinación que comprende un compuesto de la invención y otro agente activo se denominará "combinación de la invención".

Un compuesto de la invención se puede combinar con un activador de lectura, por ejemplo, negamicina, RT13, RT14, atalureno, o un activador de lectura aminoglucosídico, por ejemplo, paromomicina, amicacina, G418, NB30, NB54 o

NB84.

Un compuesto de la invención se puede combinar con un inhibidor de la degradación de ARNm mediada por mutaciones sin sentido, por ejemplo, NMDI-1.

Negamicina, RT13, RT14, atalureno, activadores de lectura aminoglicosídicos y NMDI-1 se describen, por ejemplo, en Keeling y colaboradores, WIREs RNA, 2011, 2, 837-852.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para la prevención de enfermedades causadas por mutaciones sin sentido.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades causadas por mutaciones sin sentido.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para la demora del progreso de enfermedades causadas por mutaciones sin sentido.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto de la invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, mitigar los síntomas, aliviar las afecciones, hacer más lento o retardar el progreso de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una modalidad no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para aliviar, inhibir, prevenir y/o mitigar cuando menos parcialmente una enfermedad causada por mutaciones sin sentido. En otra modalidad no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para cuando menos parcialmente suprimir el efecto de las mutaciones sin sentido.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Preferentemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En una modalidad preferida, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una modalidad, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquellos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En todavía otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el establecimiento o desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

La composición o combinación farmacéutica de la invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1000 miligramos de principios activos para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de principios activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, la edad y la condición individual, del trastorno o de la enfermedad, o de la gravedad de la misma, que sea tratada. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los principios activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparados de los mismos. Los compuestos de la invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, preferentemente soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, convenientemente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente  $10^{-3}$  molar y  $10^{-9}$  molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1 y 500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 1 y 100 miligramos/kilogramo.

La actividad de un compuesto de la invención se puede evaluar mediante los métodos *in vitro* e *in vivo* descritos en la presente.

El compuesto de la invención se puede administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después de, cuando menos otro agente terapéutico. El compuesto de la invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o conjuntamente en la misma composición farmacéutica.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan.

### **Parte Experimental:**

#### 10 **Abreviaturas:**

NMP	1-metilpirrolidin-2-ona
HOAt	3H-[1,2,3]-triazolo-[4,5-b]-piridin-3-ol
HATU	hexafluoro-fosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]-triazolo-[4,5-b]-piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio
15 DMF	dimetil-formamida
DCM	dicloro-metano
ACN	acetonitrilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
20 TBME	éter t-butil metílico
r.t.	temperatura ambiente
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
RP	fase inversa
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
25 DIEA	N,N-diisopropiletilamina
rac-BINAP	racemato de 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
dba	dibencilidenacetona
DMA	dimetilacetamida

#### 30 **Método de LC-MS:**

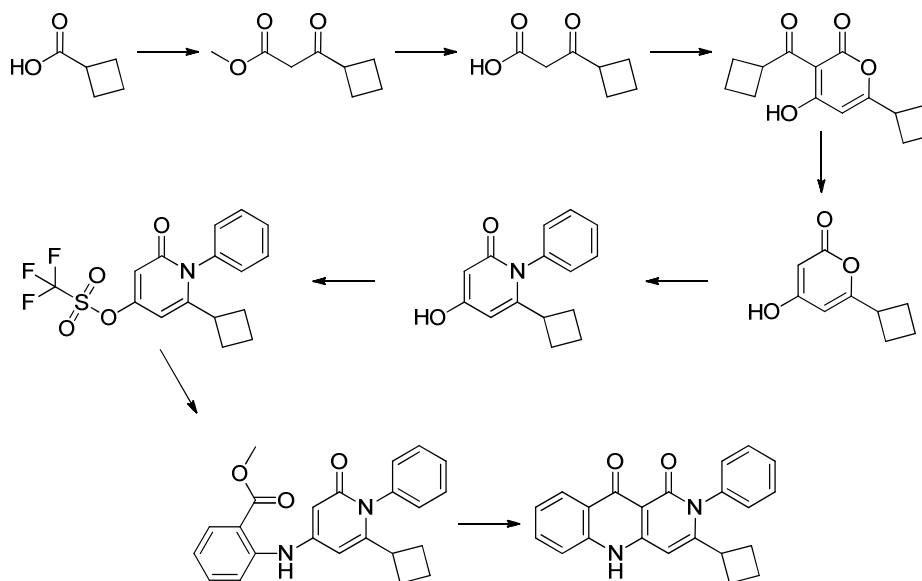
Sistema Waters Acquity UPLC-SQD; fase móvil: A: agua (0.05% de ácido fórmico), B: metanol (0.04% de ácido fórmico); gradiente: desde el 2 por ciento de B hasta el 8 por ciento de B en 0.1 min, desde el 8 por ciento de B hasta el 98 por ciento de B en 0.5 min, 98 por ciento de B durante 0.1 min; velocidad de flujo de 1 mililitro / min; columna Waters Acquity UPLC BEH C18, 30 x 2.1 mm, 1.7 mM; temperatura del horno de 60°C.

#### **Dispositivo de RMN:**

40 Bruker Avance 400 MHz Ultrashield y Avance 600 MHz

### **Ejemplos:**

#### **Ejemplo 1.1: 3-ciclobutil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona**



### a) 3-(ciclobutancarbolil)-6-ciclobutil-4-hidroxi-2H-piran-2-ona

5 Bajo argón, se agregaron 64.1 gramos de carbonildiimidazol (396 milimoles) a 31.5 mililitros de ácido ciclobutancarboxílico (330 milimoles) en 300 mililitros de THF en 10 minutos a temperatura ambiente. Después de 25 minutos, se agregaron 226 mililitros de DCM, 77 gramos de 3-metoxi-3-oxo-propanoato de potasio (494 milimoles), y 37.7 gramos de cloruro de magnesio (396 milimoles), subsiguientemente se calentaron hasta 56°C en 2.5 horas, y se agitaron durante otras 3.5 horas. La suspensión resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, se agregaron 600 mililitros de ácido clorhídrico acuoso 2N para alcanzar un pH de 2, se agregaron otros 800 mililitros de agua, y la solución bifásica resultante se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con 250 mililitros de DCM, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa medioconcentrada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron. El 3-ciclobutil-3-oxopropanoato de metilo resultante (59 gramos, utilizado para el siguiente paso sin purificación) se disolvió en 10 mililitros de metanol (MeOH), se agregaron 378 mililitros de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2M, y la mezcla se agitó durante una hora. Se agregaron 100 mililitros de TBME, la fase acuosa se extrajo dos veces con 50 mililitros de TBME, las fases acuosas combinadas se filtraron y se enfriaron a 5°C. A esta solución se le agregaron 65.1 mililitros de ácido clorhídrico acuoso concentrado para alcanzar un pH <1. Se agregaron 167 gramos de cloruro de sodio sólido, y la mezcla se extrajo cuatro veces con 100 mililitros de acetato de etilo, las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio, y se evaporaron, para proporcionar el ácido 3-ciclobutil-3-oxopropanoico (43 gramos, utilizado para el siguiente paso sin purificación), como un aceite ligeramente amarillo. Este aceite se disolvió en 508 mililitros de THF, y se agregaron cuidadosamente 53.1 gramos de carbonildiimidazol (328 milimoles), y se agitaron durante 6 horas. A la solución resultante se le agregaron 50 mililitros de agua, el THF se evaporó bajo presión reducida, se agregaron 200 mililitros de DCM, y se lavó con 400 mililitros de ácido clorhídrico acuoso 2M, 200 mililitros de ácido clorhídrico acuoso 0.5M, y 200 mililitros de agua. Las fases acuosas se extrajeron con 100 mililitros de DCM, y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron. El aceite de color naranja resultante se purificó mediante cromatografía líquida en gel de sílice con DCM/metanol como eluyente. Las fracciones objetivo se combinaron y se evaporaron, para proporcionar 22 gramos de la 3-(ciclobutan-carbolil)-6-ciclobutil-4-hidroxi-2H-piran-2-ona (89 milimoles, 53 por ciento), como un aceite que se cristalizó lentamente.

30 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 249.2

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 16.91 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.36-4.26 (m, 1H), 3.35 (quintuplete, 1H, J = 8.6 Hz), 2.39-2.26 (m, 8H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 2H).

### b) 6-ciclobutil-4-hidroxi-2H-piran-2-ona

40 A 21.9 gramos de 3-(ciclobutan-carbolil)-6-ciclobutil-4-hidroxi-2H-piran-2-ona (88 milimoles) se les agregaron 65.7 mililitros de ácido sulfúrico concentrado (88 milimoles), y la mezcla se calentó a 105°C durante 20 minutos, y entonces se enfrió a 0°C. La mezcla se vertió cuidadosamente sobre 600 gramos de hielo, se diluyó con agua hasta un volumen de 800 mililitros, y se extrajo tres veces con 200 mililitros de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron, y se purificaron mediante cromatografía líquida en gel de sílice con DCM/metanol como eluyente. Las fracciones objetivo se combinaron y se evaporaron, para proporcionar 11.6 gramos de la 6-ciclobutil-4-hidroxi-2H-piran-2-ona (70



milimoles, 79 por ciento), como un sólido grisáceo.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 167.1

5 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 11.61 (s, 1H), 5.94 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.22 (d, 1H, J = 2.1), 3.36 (quintuplete, 1H, J = 8.6 Hz), 2.24-2.08 (m, 4H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H).

**c) 6-ciclobutil-4-hidroxi-1-fenilpiridin-2(1H)-ona**

10 A una suspensión de 11.5 gramos de 6-ciclobutil-4-hidroxi-2H-piran-2-ona (69 milimoles) en 231 mililitros de ácido acético, y 462 mililitros de agua, se le agregaron 6.33 mililitros de anilina, y se calentó a 85°C durante 22 horas. La mezcla se evaporó, se agregó tolueno, y se evaporó; se agregaron 50 mililitros de tolueno, y se agitó a 50°C. La suspensión se filtró, el sólido se lavó con tolueno y éter dietílico, y se secó, para proporcionar 8.5 gramos de la 6-ciclobutil-4-hidroxi-1-fenilpiridin-2(1H)-ona (35 milimoles, 51 por ciento), como un sólido blanco.

15 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 242.2

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 10.59 (s, 1H), 7.50-7.39 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.86-5.81 (m, 1H), 5.55 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 3.09-2.99 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 4H).

20 **d) Trifluorometansulfonato de 6-ciclobutil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-4-ilo**

Bajo argón, 8.4 gramos de 6-ciclobutil-4-hidroxi-1-fenilpiridin-2(1H)-ona (35 milimoles) se suspendieron en 168 mililitros de dicloro-metano (DCM), se enfriaron a -25°C, se agregaron 3.94 mililitros de piridina, seguidos por la adición de una solución de 7.03 mililitros de anhídrido trifluoro-metan-sulfónico en 35 mililitros de DCM en 15 minutos. La suspensión se agitó durante 40 minutos, se vertió sobre 250 mililitros de una mezcla de hielo/agua, y se agitó enérgicamente. La fase acuosa se separó, se extrajo dos veces con 80 mililitros de DCM, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio, y se evaporaron, para dar como resultado 13 gramos del trifluorometansulfonato de 6-ciclobutil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-4-ilo (35 milimoles, 100 por ciento), como un aceite amarillo que se cristalizó al reposar.

30 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 374.1

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 7.58-7.44 (m, 3H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.57-6.52 (m, 1H), 6.44-6.38 (m, 1H), 3.16 (quintuplete, 1H, J = 8.8 Hz), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 4H).

**e) 2-((6-ciclobutil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il)-amino)-benzoato de metilo**

Bajo argón, a una suspensión de 3 gramos de trifluorometansulfonato de 6-ciclobutil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-piridin-4-ilo (8.1 milimoles), 1.26 mililitros 2-aminobenzoato de metilo (9.7 milimoles), y 3.7 gramos de carbonato de cesio (11.3 milimoles) en 32 mililitros de tolueno, se le agregaron 60 miligramos de rac-BINAP (0.1 milimoles), y 44 miligramos de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.05 milimoles), y se calentó a 85°C durante 16 horas. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con 60 mililitros de DCM, se filtró sobre Hyflo, y el filtrado se evaporó. El aceite de color naranja resultante se purificó mediante cromatografía líquida en gel de sílice con DCM/metanol como eluyente. Las fracciones objetivo se combinaron y se evaporaron, para proporcionar 2.68 gramos del 2-((6-ciclobutil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il)-amino)-benzoato de metilo (7.2 milimoles, 88 por ciento), como un aceite de color naranja que se cristalizó al reposar.

50 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 375.3

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 9.06 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.09 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 5.79 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.70-1.52 (m, 4H).

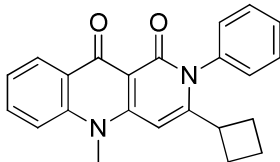
55 **f) 3-ciclobutil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona**

A 2.6 gramos de 2-((6-ciclobutil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il)-amino)-benzoato de metilo (6.9 milimoles), se les agregaron 38 gramos de poli-ácido fosfórico, y se calentaron a 120°C durante 40 minutos. A la mezcla se le agregaron 43 gramos de hielo, se diluyó con 440 mililitros de agua, y se agregaron 152 gramos de bicarbonato de potasio lentamente para alcanzar un pH de 7-8. Se agregaron 100 mililitros de TBME y 200 mililitros de metanol, seguidos por 200 mililitros de agua, y se agitaron completamente durante 30 minutos. La suspensión se filtró, el sólido se lavó con agua y TBME, y se secó, para proporcionar 1.7 gramos de la 3-ciclobutil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona (5 milimoles, 72 por ciento), como un sólido grisáceo.

65 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 343.2; LCMS t<sub>R</sub> [minutos], mét. A: 0.60.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 11.79 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J = 7.9), 7.67 (t, 1H, J = 7.6), 7.57-7.41 (m, 4H), 7.36-7.20 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 3.20-3.06 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.74-1.56 (m, 4H).

**Ejemplo 1.2: 3-ciclobutil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona**

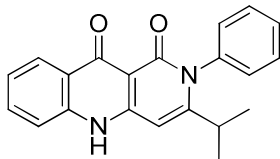


A una suspensión de 1.65 gramos de 3-ciclobutil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona (4.8 milimoles) (Ejemplo 1.1) en 50 mililitros de DMF, se le agregaron 4.7 gramos de carbonato de cesio (14.4 milimoles), y 0.9 mililitros de yoduro de metilo (14.4 milimoles), y se agitó durante 2.5 horas a temperatura ambiente. A la suspensión resultante se le agregaron lentamente 100 mililitros de agua, se enfrió a 10°C, se agitó durante 30 minutos, se filtró, el sólido se lavó con 20 mililitros de DMF/agua (1:2, volumen/volumen), 100 mililitros de agua, y se secó al vacío a 60°C, para proporcionar 1.4 gramos de la 3-ciclobutil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona (4 milimoles, 84 por ciento), como un sólido grisáceo.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 357.2; LCMS t<sub>R</sub> [minutos], mét. A: 0.61.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 8.21 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.58-7.46 (m, 3H), 7.38 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.73-1.56 (m, 4H).

**Ejemplo 1.3: 3-isopropil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona**



**a) 4-hidroxi-6-isopropil-1-fenil-piridin-2(1H)-ona**

A una solución de 3 gramos (19.5 milimoles) de 4-hidroxi-6-isopropil-2H-piran-2-ona (CAS 220809-37-0, comercialmente disponible) en 120 mililitros de agua y 60 mililitros de ácido acético, se le agregaron 1.8 mililitros (19.5 milimoles) de anilina, y se agitó a 85°C durante 16.5 horas. La mezcla resultante se evaporó y se purificó mediante cromatografía líquida en gel de sílice con DCM / metanol como eluyente. Las fracciones objetivo se combinaron y se evaporaron, para proporcionar 1.5 gramos (6.4 milimoles, 33 por ciento) de la 4-hidroxi-6-isopropil-1-fenil-piridin-2(1H)-ona como un sólido blanco.

**b) Trifluorometansulfonato de 6-isopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-4-ilo**

A una suspensión de 2.9 gramos (12.8 milimoles) de 4-hidroxi-6-isopropil-1-fenilpiridin-2(1H)-ona en 34 mililitros de DCM, se le agregaron 1.87 mililitros (23 milimoles) de piridina, la mezcla se enfrió hasta -25°C, se agregó por goteo una solución de 2.7 mililitros (16 milimoles) de anhídrido trifluorometansulfónico en 11.4 mililitros de DCM durante 10 minutos, y se agitó durante otros 45 minutos a -25°C. Se agregaron 40 mililitros y 80 mililitros de agua, la fase orgánica se extrajo con 80 mililitros de agua y salmuera, las fases acuosas se extrajeron dos veces con 80 mililitros de acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, y se evaporaron, para proporcionar 4.6 gramos (12.4 milimoles, 97 por ciento) del trifluorometansulfonato de 6-isopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-4-ilo como un sólido amarillo.

**c) 2-((6-isopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il)-amino)-benzoato de metilo**

A una solución de 4.6 gramos (12.7 milimoles) de trifluorometansulfonato de 6-isopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-4-ilo en 71 mililitros de dioxano, se le agregaron 1.8 mililitros (14 milimoles) de 2-aminobenzoato de metilo y 4.4 mililitros (25 milimoles) de DIEA. Entonces se agregaron 0.63 gramos (1 milimol) de rac-BINAP y 0.46 gramos (0.5 milimoles) de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, y la mezcla se agitó a 90°C durante 21 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se evaporó, se diluyó con 300 mililitros de acetato de etilo, y se extrajo tres veces con agua, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, y se evaporó. El aceite negro resultante se purificó mediante cromatografía líquida en gel de sílice con heptano/acetato de etilo como eluyente. Las fracciones objetivo se combinaron y se evaporaron, para proporcionar 2.2 gramos (6.1 milimoles, 48 por ciento) del 2-((6-isopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il)-amino)-

benzoato de metilo como un aceite de color rojo.

**d) 3-isopropil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona**

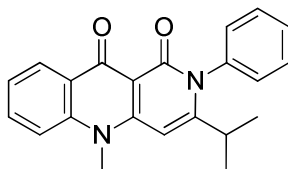
5 2.2 gramos (6.1 milimoles) de 2-((6-isopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il)-amino)-benzoato de metilo se disolvieron en 24 mililitros de poli-ácido fosfórico, y se calentaron a 125°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se hidrolizó mediante la adición lenta de 500 mililitros de agua, y se ajustó a un pH de 8 mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de potasio sólido. La suspensión resultante se extrajo con 80 mililitros de DCM, la fase orgánica se extrajo dos veces con 80 mililitros de agua y salmuera, las fases acuosas se combinaron dos veces con 80 mililitros de DCM. Las fases acuosas combinadas se filtraron, y el sólido restante se secó a presión reducida, para proporcionar 1.1 gramos (3.3 milimoles, 55 por ciento) de la 3-isopropil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona como un sólido grisáceo.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 331.2; LCMS t<sub>R</sub> [minutos], mét. A: 0.60.

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 11.74 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 7.7, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 4H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 2.41 (septuplete, J = 6.8 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

**Ejemplo 1.4: 3-isopropil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona**

20



25 A una solución de 630 miligramos (1.9 milimoles) de 3-isopropil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona en 34 mililitros de DMF, se agregaron 1.86 gramos de carbonato de cesio (5.7 milimoles), y 0.81 gramos de yoduro de metilo (5.7 milimoles) con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Entonces se agregaron 80 mililitros de agua y 80 mililitros de DCM, la fase orgánica se extrajo dos veces con agua y salmuera, las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, y se evaporaron. El residuo resultante se suspendió en 5 mililitros de DCM, se filtró, el filtrado se evaporó, se suspendió en 5 mililitros de éter dietílico, se filtró, y los sólidos combinados se secaron a presión reducida, para proporcionar 441 miligramos (1.3 milimoles, 67 por ciento) de la 3-isopropil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona como un sólido grisáceo.

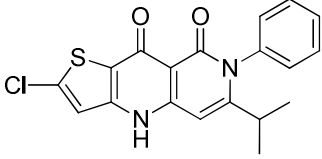
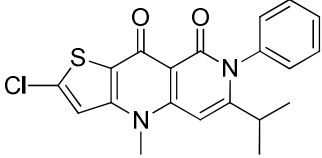
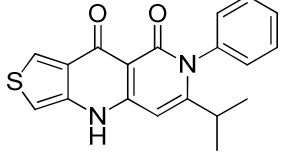
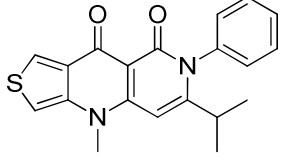
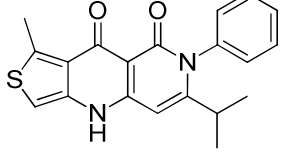
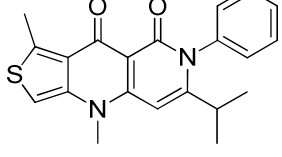
30

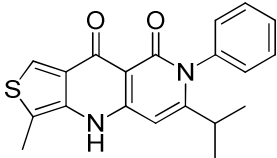
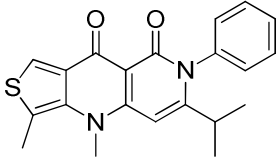
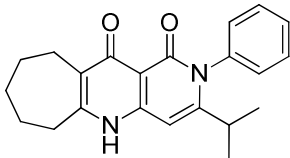
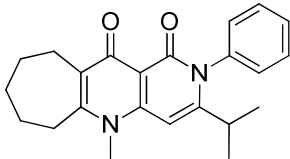
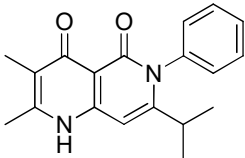
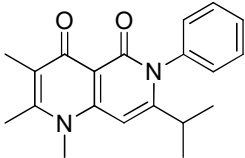
ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 345.3; LCMS t<sub>R</sub> [minutos], mét. A: 0.61.

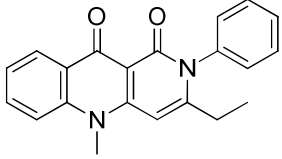
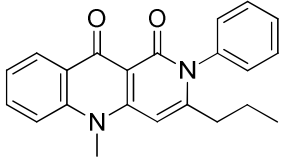
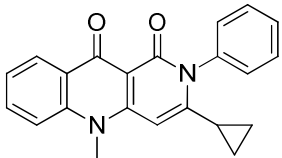
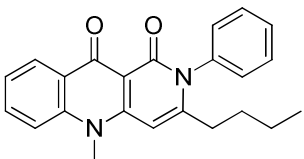
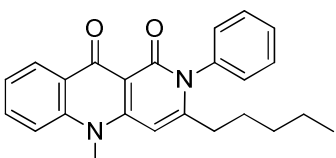
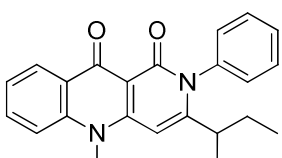
35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 8.20 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.71 (m, 2H), 7.61 - 7.46 (m, 3H), 7.42 - 7.28 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

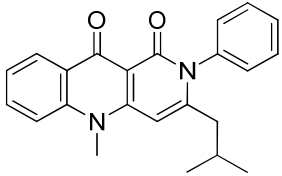
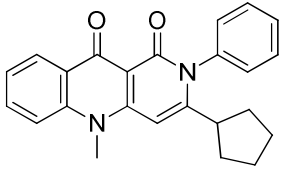
Los siguientes ejemplos se pueden hacer de una manera análoga a los Ejemplos 1.1 a 1.4:

	<p>2-cloro-7-isopropil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona</p>
	<p>2-cloro-7-isopropil-9-metil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona</p>

	<p>2-cloro-6-isopropil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]- naftiridino-8,9(4H,7H)-diona</p>
	<p>2-cloro-6-isopropil-4-metil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]- naftiridino-8,9(4H,7H)-diona</p>
	<p>6-isopropil-7-feniltieno-[3,4-b][1,6]-naftiridino- 8,9(4H,7H)-diona</p>
	<p>6-isopropil-4-metil-7-feniltieno-[3,4-b][1,6]- naftiridino-8,9(4H,7H)-diona</p>
	<p>6-isopropil-1-metil-7-feniltieno-[3,4-b][1,6]- naftiridino-8,9(4H,7H)-diona</p>
	<p>6-isopropil-1,4-dimetil-7-feniltieno-[3,4-b][1,6]- naftiridino-8,9(4H,7H)-diona</p>

	<p>6-isopropil-3-metil-7-feniltieno-[3,4-b][1,6]-nafiridino-8,9(4H,7H)-diona</p>
	<p>6-isopropil-3,4-dimetil-7-feniltieno-[3,4-b][1,6]-nafiridino-8,9(4H,7H)-diona</p>
	<p>3-isopropil-2-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1H-ciclohepta-[b][1,6]-nafiridino-1,11(2H)-diona</p>
	<p>3-isopropil-5-metil-2-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1H-ciclohepta-[b][1,6]-nafiridino-1,11(2H)-diona</p>
	<p>7-isopropil-2,3-dimetil-6-fenil-1,6-nafiridino-4,5(1H,6H)-diona</p>
	<p>7-isopropil-1,2,3-trimetil-6-fenil-1,6-nafiridino-4,5(1H,6H)-diona</p>

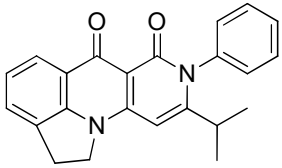
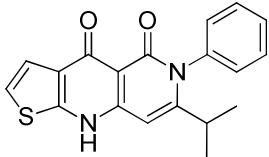
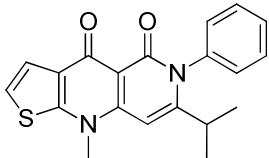
	3-etil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona
	5-metil-2-fenil-3-propilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona
	3-ciclopropil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona
	3-butil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona
	5-metil-3-pentil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona
	3-(sec-butil)-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona

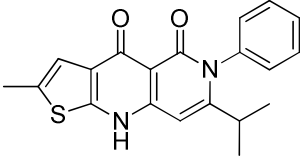
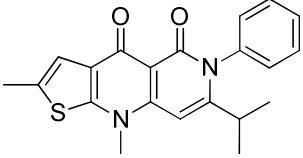
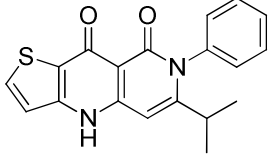
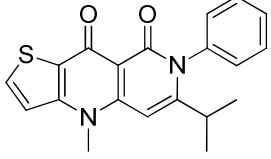
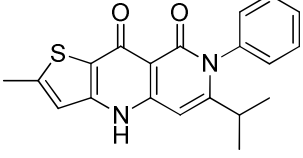
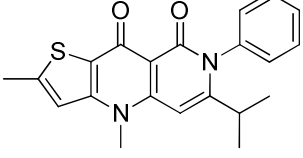
	<p>3-isobutil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona</p>
	<p>3-ciclopentil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona</p>

\*: Compuestos que se pueden hacer de una manera análoga a los Ejemplos 1.1 y 2.1

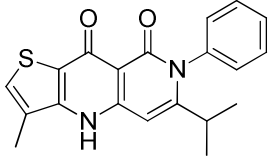
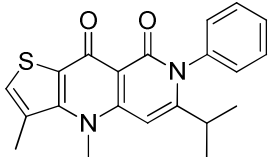
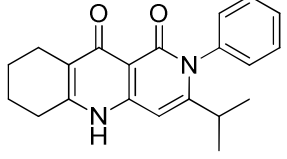
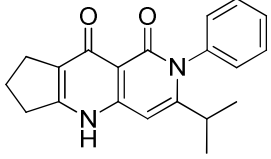
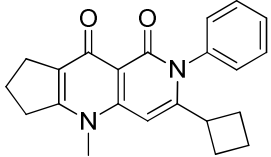
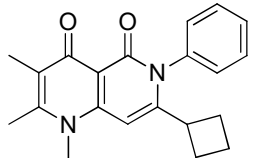
Los siguientes ejemplos se hicieron de una manera análoga a los Ejemplos 1.1 a 1.4.

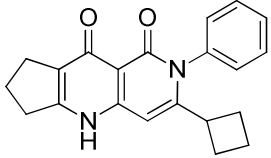
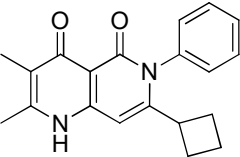
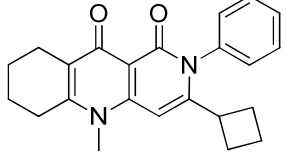
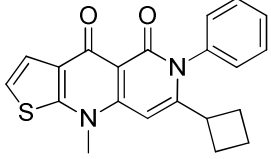
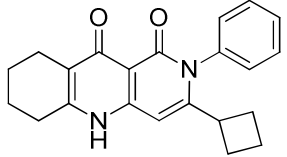
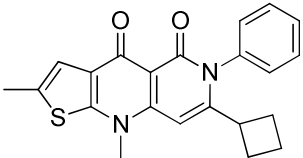
5

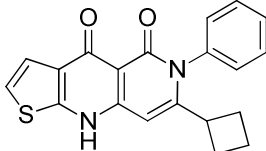
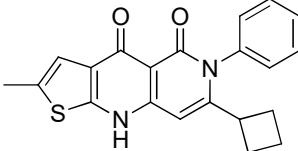
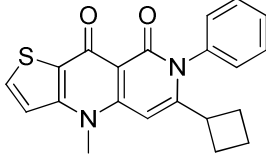
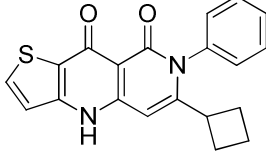
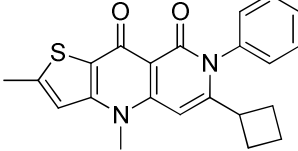
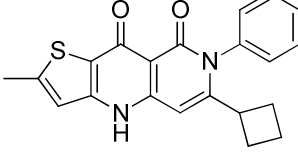
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $t_R$ [min], mét. A	$[M+H]^+$
1.11		<p>9-isopropil-8-fenil-1H-indolo[1,7-ab][1,6]-naftiridino-6,7(2H,8H)-diona</p>	0.59	357.2
1.12		<p>7-isopropil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona</p>	0.67	337.2
1.13		<p>7-isopropil-9-metil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona</p>	0.56	351.1

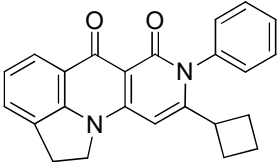
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $t_R$ [min], mét. A	$[M+H]^+$
1.14		7-isopropil-2-metil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona	0.68	351.2
1.15		7-isopropil-2,9-dimetil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona	0.56	365.1
1.16		6-isopropil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona	0.59	337.1
1.17		6-isopropil-4-metil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona	0.56	351.1
1.18		6-isopropil-2-metil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona	0.62	351.1
1.19		6-isopropil-2,4-dimetil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona	0.57	365.1



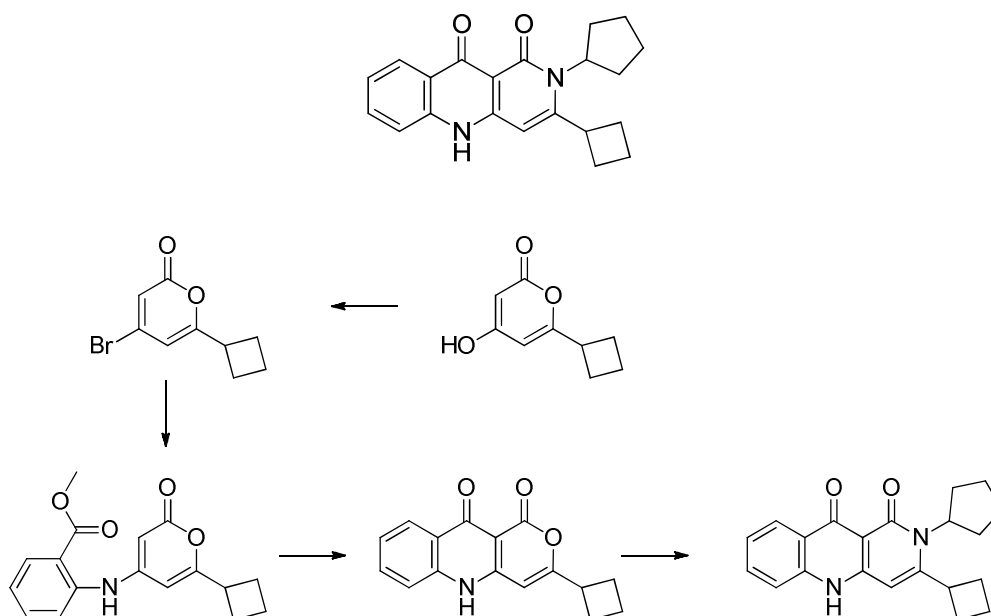
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $t_R$ [min], mét. A	[M+H] <sup>+</sup>
1.20		6-isopropil-3-metil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona	0.62	351.1
1.21		6-isopropil-3,4-dimetil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona	0.57	365.2
1.22		3-isopropil-2-fenil-6,7,8,9-tetrahidrobenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona	0.56	335.2
1.23		3-isopropil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridino-1,9(2H)-diona	0.59	321.2
1.24		3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridino-1,9(2H)-diona	0.50	347.3
1.25		7-ciclobutil-1,2,3-trimetil-6-fenil-1,6-naftiridino-4,5(1H,6H)-diona	0.49	335.3

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS t <sub>R</sub> [min], mét. A	[M+H] <sup>+</sup>
1.26		3-ciclobutil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridino-1,9(2H)-diona	0.60	333.2
1.27		7-ciclobutil-2,3-dimetil-6-fenil-1,6-naftiridino-4,5(1H,6H)-diona	0.54	321.3
1.28		3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-6,7,8,9-tetrahydrobenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona	0.53	361.2
1.29		7-ciclobutil-9-metil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona	0.58	363.1
1.30		3-ciclobutil-2-fenil-6,7,8,9-tetrahydrobenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona	0.56	347.2
1.31		7-ciclobutil-2,9-dimetil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona	0.59	377.3

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $t_R$ [min], mét. A	$[M+H]^+$
1.32		7-ciclobutil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona	0.68	349.1
1.33		7-ciclobutil-2-metil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona	0.70	363.1
1.34		6-ciclobutil-4-metil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona	0.58	363.4
1.35		6-ciclobutil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona	0.61	349.1
1.36		6-ciclobutil-2,4-dimetil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona	0.59	377.2
1.37		6-ciclobutil-2-metil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona	0.62	363.1

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS $t_R$ [min], mét. A	$[M+H]^+$
1.45		9-ciclobutil-8-fenil-1H-indolo[1,7-ab][1,6]-naftiridino-6,7(2H,8H)-diona	0.63	369.1

**Ejemplo 2.1: 3-ciclobutil-2-ciclopentilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona**



5

**a) 4-bromo-6-ciclobutil-2H-pirano-2-ona**

10 A 400 miligramos (2.4 milimoles) de 6-ciclobutil-4-hidroxi-2H-pirano-2-ona (preparada de acuerdo con el Ejemplo 1.1 b), 854 miligramos (2.7 milimoles) de bromuro de tetrabutilamonio, y 752 miligramos (5.3 milimoles) de pentóxido de difósforo, se les agregaron 8 mililitros de tolueno, y la mezcla se calentó a 110°C con agitación enérgica. A temperatura ambiente, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con 4 mililitros de tolueno, las fases orgánicas combinadas se lavaron con 15 mililitros de una solución acuosa de bicarbonato de potasio al 20 por ciento (peso/volumen) y 15 mililitros de salmuera, las fases acuosas se extrajeron con 5 mililitros de tolueno, las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, y se evaporaron, para proporcionar 507 miligramos (2.2 milimoles, 92 por ciento) de la 4-bromo-6-ciclobutil-2H-pirano-2-ona como un aceite de color rojo.

**b) 2-((6-ciclobutil-2-oxo-2H-pirano-4-il)-amino)-benzoato de metilo**

20 Bajo argón, se suspendieron 494 miligramos (2.2 milimoles) de 4-bromo-6-ciclobutil-2H-pirano-2-ona y 1054 miligramos (3.2 milimoles) de carbonato de cesio, en 8 mililitros de tolueno, y subsiguientemente se agregaron 363 microlitros (424 miligramos, 2.8 milimoles) de 2-aminobenzoato de metilo, 16 miligramos (0.026 milimoles) de rac-BINAP, y 12 miligramos (0.013 milimoles) de  $Pd_2(dba)_3$ . La mezcla se calentó a 110°C durante 23 horas. A temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Hyflo, y el filtrado se evaporó y se purificó mediante cromatografía líquida en gel de sílice con ciclohexano/TBME como eluyente. Las fracciones objetivo se combinaron y se evaporaron, para proporcionar 458 miligramos (1.5 milimoles, 71 por ciento) del 2-((6-ciclobutil-2-oxo-2H-pirano-4-il)-amino)-benzoato de metilo como un sólido amarillo.

**c) 3-ciclobutil-1H-pirano-[4,3-b]-quinolino-1,10(5H)-diona**

A 0.4 gramos (1.4 milimoles) de 2-((6-ciclobutil-2-oxo-2H-pirano-4-il)-amino)-benzoato de metilo, se les agregaron 5 gramos (1.4 milimoles) de poli-ácido fosfórico, y se calentaron a 130°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se hidrolizó con 20 mililitros de agua sin exceder la temperatura ambiente, se diluyó con 40 mililitros de agua, y se neutralizó a un pH de 7 a 8 mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de potasio sólido. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó, para proporcionar 360 miligramos (1.4 milimoles, 98 por ciento) de la 3-ciclobutil-1H-pirano-[4,3-b]-quinolino-1,10(5H)-diona como un sólido grisáceo.

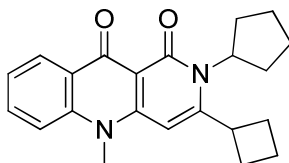
**d) 3-ciclobutil-2-ciclopentilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona**

A 329 miligramos (1.23 milimoles) de 3-ciclobutil-1H-pirano-[4,3-b]-quinolino-1,10(5H)-diona en 6.2 mililitros de trifluoroetanol, se les agregaron 850 microlitros (13.7 milimoles) de ciclopentilamina y 141 microlitros (5.5 milimoles) de ácido acético, y se calentaron a 90°C durante 7 horas. La mezcla se evaporó, el residuo se mezcló dos veces con 4 mililitros de éter etílico, y se filtró, se lavó dos veces con 7.5 mililitros de isopropanol/éter dietílico, 3:2 (volumen/volumen), con 7 mililitros de éter dietílico, y ocho veces completamente con agua. El sólido restante se secó, para proporcionar 373 miligramos (1.1 milimoles, 91 por ciento) de la 3-ciclobutil-2-ciclopentilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona como un sólido grisáceo.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 335.1; LCMS t<sub>R</sub> [minutos], mét. A: 0.66;

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 11.58 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (dt, 1H), 7.41 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 7.5 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.43 (p, 1H), 3.71 (p, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 2H), 2.26 – 2.07 (m, 4H), 2.07 – 1.89 (m, 3H), 1.89 – 1.63 (m, 3H), 1.63 – 1.41 (m, 2H)

**Ejemplo 2.2: 3-ciclobutil-2-ciclopentil-5-metilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona**

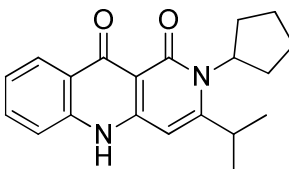


Preparación de acuerdo con el Ejemplo 1.2, partiendo de 129 miligramos (0.38 milimoles) de la 3-ciclobutil-2-ciclopentilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona (Ejemplo 2.1), para proporcionar 121 miligramos (0.35, 90 por ciento) de la 3-ciclobutil-2-ciclopentil-5-metilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona como un sólido grisáceo.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 349.2; LCMS t<sub>R</sub> [minutos], mét. A: 0.70;

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 8.20 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 7.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.49 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 3.76 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 2H), 2.20 (m, J = 14.8, 7.4 Hz, 2H), 2.11 – 1.90 (m, 3H), 1.90 – 1.66 (m, 3H), 1.66 – 1.48 (m, 2H).

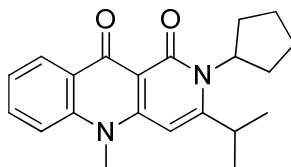
**Ejemplo 2.3: 2-ciclopentil-3-isopropilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona**



Preparación de acuerdo con el Ejemplo 2.1 a) a d), utilizando 243 miligramos (0.95 milimoles) de 3-isopropil-1H-pirano-[4,3-b]-quinolino-1,10(5H)-diona, para proporcionar 220 miligramos (0.68 milimoles, 72 por ciento) de la 2-ciclopentil-3-isopropilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona como un sólido blanco.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 323.2; LCMS t<sub>R</sub> [minutos], mét. A: 0.64.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 11.55 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 7.5 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.74 (p, 1H), 3.24 (heptuplete, J = 6.5 Hz, 1H), 2.29 – 2.13 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.88 – 1.72 (m, 2H), 1.68 – 1.52 (m, 2H), 1.28 (m, J = 6.5 Hz, 6H)

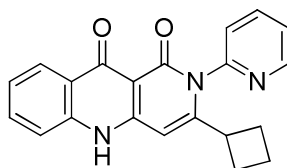
**Ejemplo 2.4:** 2-ciclopentil-3-isopropil-5-metilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona

5 Preparación de acuerdo con el Ejemplo 2.2, utilizando 33 miligramos (0.1 milimoles) de la 2-ciclopentil-3-isopropilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona para proporcionar 26 miligramos (0.08 milimoles, 76 por ciento) de la 2-ciclopentil-3-isopropil-5-metilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona como un sólido grisáceo.

10 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 337.1; LCMS t<sub>R</sub> [minutos], mét. A: 0.64;

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 8.20 (dd, 1H), 7.77 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (dt, 1H), 7.35 (dt, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.80 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.30 (heptuplete, 1H), 2.28 – 2.13 (m, 2H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.68 – 1.53 (m, 2H), 1.34 (m, J = 6.7 Hz, 6H)

15 **Ejemplo 2.5** 3-ciclobutil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona

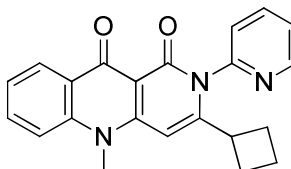


20 Preparación de acuerdo con el Ejemplo 2.1, haciendo reaccionar 219 miligramos (0.82 milimoles) de 3-ciclobutil-1H-pirano-[4,3-b]-quinolina-1,10(5H)-diona y 769 miligramos (8.2 milimoles) de 2-aminopiridina sin solvente a 170°C durante 17 horas, para proporcionar 209 miligramos (0.61 milimoles, 75 por ciento) de la 3-ciclobutil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona como un sólido marronoso.

25 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 344.3; LCMS t<sub>R</sub> [minutos], mét. A: 0.57;

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 11.82 (s, 1H), 8.68 – 8.58 (m, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.01 (dt, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (dt, 1H), 7.53 (dd, J = 6.7, 5.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.22 (p, J = 9.0 Hz, 1H), 2.14 – 1.41 (m, 6H).

30 **Ejemplo 2.6** 3-ciclobutil-5-metil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona

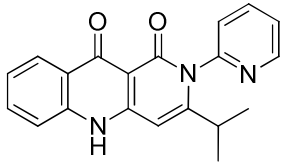
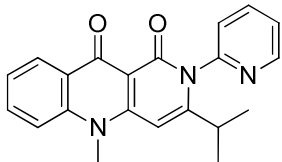
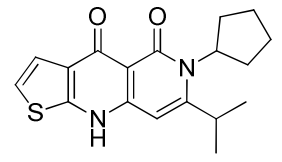
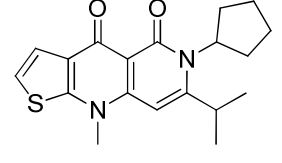
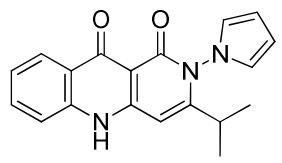
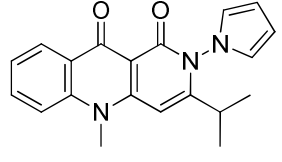


35 Preparación de acuerdo con el Ejemplo 2.2, haciendo reaccionar 100 miligramos (0.29 milimoles) de 3-ciclobutil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona para proporcionar 68 miligramos (0.19 milimoles, 66 por ciento) de la 3-ciclobutil-5-metil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona.

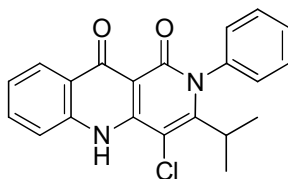
40 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 358.1; LCMS t<sub>R</sub> [minutos], mét. A: 0.57;

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 8.64 (dd, 1H), 8.22 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.55 (dd, J = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.25 (dt, J = 17.3, 8.4 Hz, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.78 – 1.47 (m, 4H).

Los siguientes ejemplos se hicieron de una manera análoga a los Ejemplos 2.1 a 2.8.

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS tr [min], mét. A	[M+H] <sup>+</sup>
2.9		3-isopropil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona	0.56	332.1
2.10		3-isopropil-5-metil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona	0.56	346.1
2.15		6-ciclopentil-7-isopropiltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona	0.76	329.1
2.16		6-ciclopentil-7-isopropil-9-metiltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona	0.59	343.1
2.17		3-isopropil-2-(1H-pirrol-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona	0.60	320.1
2.18		3-isopropil-5-metil-2-(1H-pirrol-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona	0.59	334.1

5 **Ejemplo 3.1:** 4-cloro-3-isopropil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona



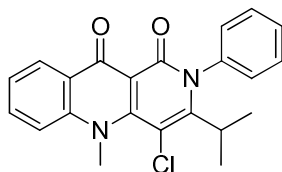
A una suspensión de 50 miligramos (0.15 milimoles) de 3-isopropil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona (Ejemplo 1.3), y 1 miligramo (7.6 micromoles) de tricloruro de aluminio en 1 mililitro de piridina y 0.43 mililitros de ácido acético, se le agregaron 20 miligramos (0.15 milimoles) de 1-cloro-pirrolidino-2,5-diona en porciones durante 5 minutos, y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas.

La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con 3 mililitros de agua, y se agitó durante una hora. El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó para proporcionar 40 miligramos (0.1 milimoles, 69 por ciento) de la 4-cloro-3-isopropil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona como un polvo amarillo.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 365.0; LCMS t<sub>R</sub> [minutos], mét. A: 0.64;

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 10.90 (s, 1H), 8.14 – 8.05 (m, 2H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 7.40 – 7.31 (m, 3H), 2.81 (sa, 1H), 1.30 (d, J = 7.1 Hz, 6H).

**Ejemplo 3.2: 4-cloro-3-isopropil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona**

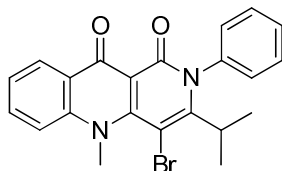


El compuesto se preparó partiendo de 100 miligramos (0.29 milimoles) de 3-isopropil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona (Ejemplo 1.4), en las condiciones de reacción descritas, por ejemplo, en 3.1, para proporcionar 20 miligramos (53 micromoles, 18 por ciento) de la 4-cloro-3-isopropil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona como un sólido grisáceo.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 379.2; LCMS t<sub>R</sub> [minutos], mét. A: 0.66;

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 8.15 – 8.09 (m, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.81 (sa, 1H), 1.30 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

**Ejemplo 3.3: 4-bromo-3-isopropil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona**



El compuesto se preparó partiendo de 1.0 gramo (2.9 milimoles) de 3-isopropil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona (Ejemplo 1.4), en las condiciones de reacción descritas, por ejemplo, en 3.1, utilizando 1.03 gramos (5.8 milimoles) de 1-bromopirrolidino-2,5-diona, 20 miligramos (0.15 milimoles) de tricloruro de aluminio, y mililitros de ácido acético en 20 mililitros de piridina, para proporcionar 1.05 gramos (2.35 milimoles, 81 por ciento) de la 4-bromo-3-isopropil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona como un sólido grisáceo.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> 423.1; LCMS t<sub>R</sub> [minutos], mét. A: 0.67;



<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.61 – 7.48 (m, 3H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.93 (sa, 1H), 1.30 (da, J = 7.5 Hz, 6H).

### **Pruebas Biológicas**

5

#### **Prueba *in vitro*: Ensayo de CFTR-Y122X**

Se examinó la actividad de los compuestos de la presente invención en líneas celulares Hek293 isogénicas recombinantes con indicador dual (“ensayo de CFTR-Y122X”). Los constructos indicadores modificados genéticamente contenían el fragmento de secuencia de 18 pares de bases correspondiente a una mutación común de Y122X PTC en los pacientes con mutación de CFTR de clase I (véase Sermet-Gaudelus, BMC Medicine, 2007, 5(5)). En lugar de una tirosina (Y) en la posición 122 de la proteína CFTR, un codón de parada de TGA interrumpe el marco de lectura abierta (Y122X) del ARNm correspondiente. Este triplete del codón de parada TGA (seguido por la base pirimidínica citosina) permite la lectura de traducción mediada por aminoglucósido, la cual sirvió como un control positivo para el cribado de alto rendimiento. Se utilizó una variante del codón de parada de TAA correspondiente y un constructo no mutado de origen natural para la confirmación y el contracribado. La secuencia de CFTR se colocó entre un indicador de eGFP, y una secuencia de marca myc triple fusionada con un indicador de Renilla de longitud completa. Todas las secuencias, incluyendo un intrón que contenía una pre-eGFP posicionada (intrón de b-globina) se clonaron en fase. Los constructos de expresión correspondientes se expresaron establemente en la célula huésped HEK-R4 isogénica (Invitrogen Incorp.), y se seleccionaron por su resistencia a la blasticidina. La integración isogénica del constructo minimiza los efectos de la dosis del gen y mejora la reproducibilidad del ensayo. Se seleccionaron los clones derivados de la única célula establemente integrada, y se caracterizaron para la lectura mediada por aminoglucósido. Se buscó un clon con características de crecimiento óptimas y una fuerte respuesta (CE<sub>50</sub> de 1.6 mM) a la paromomicina, para el desarrollo del ensayo de HTS. La lectura de Y122X acumula una proteína de fusión localizada intracelularmente de un tamaño de 65.5 kDa, como fue controlado mediante el análisis de inmunotransferencia de Western y la inmunofluorescencia utilizando un anticuerpo anti-Renilla. La mutación pre-PTC indicadora de eGFP sirve como un control visual para la estabilidad genética de los clones cribados, y minimiza la degradación proteica de pequeñas cantidades de la proteína de fusión. En el ensayo, la concentración del compuesto fue de 10 μM. En un formato miniaturizado de 1536 pocillos, se dispensaron 2000 células en 4 microlitros/pocillo, y se incubaron durante 24 horas a 37°C, con CO<sub>2</sub> al 5 por ciento. Se colocaron 40 nanolitros de los compuestos sobre las células en los pocillos de control que contenían 1 microlitro de Paramomicina, y una concentración final de 14.4 mM. Los compuestos se incubaron durante 24 horas. Se agregó el sustrato Renilla Glo (2.5 microlitros), y las placas se centrifugaron y se procesaron para la medición de la luminiscencia utilizando diferentes lectores. El cálculo de la actividad se hizo utilizando la ecuación:  $A1 (\%) = 100 \cdot (S - NC) / (AC - NC)$ , en donde AC, NC y S corresponden a los controles activos (inyección de regulador de estimulación = 100 por ciento de estimulación), los controles neutros (inyección del regulador Iloprost EC10), y las muestras de cribado (S). NC corresponde a una actividad del 0 por ciento, mientras que AC es una actividad del 100 por ciento (paromomicina 14 mM). Se eliminaron los artefactos falsos positivos en el cribado de confirmación y validación utilizando el mismo formato de ensayo, seguido por un contracribado utilizando el modelo celular del constructo de origen natural respectivo (sin mutación de PTC). Los compuestos se evaluaron hasta una concentración del compuesto de 100 μM.

**Tabla 2: Actividad *in vitro* en el ensayo de CFTR-Y122X:**

La Tabla 2 representa los valores CA<sub>50</sub> para la supresión de la mutación sin sentido en el ensayo de CFTR-Y122X.

45

<b>Ej.</b>	<b>A<sub>máx</sub> [%]</b>	<b>CA<sub>50</sub> [μM]</b>
<b>1.1</b>	219	0.6
<b>1.2</b>	260	1.0
<b>1.3</b>	281	1.1
<b>1.4</b>	324	3.2
<b>1.11</b>	276	4.0
<b>1.12</b>	248	19.0
<b>1.13</b>	445	8.6
<b>1.14</b>	35	_*

## ES 2 731 802 T3

<b>Ej.</b>	<b>A<sub>máx</sub> [%]</b>	<b>CA<sub>50</sub> [μM]</b>
1.15	224	5.5
1.16	344	1.6
1.17	430	9.2
1.18	240	3.9
1.19	253	12.8
1.20	183	2.5
1.21	379	5.4
1.22	413	7.2
1.23	414	5.2
1.24	157	18.4
1.25	87	16.8
1.26	229	3.3
1.27	206	3.0
1.28	257	12.8
1.29	286	0.7
1.30	324	0.7
1.31	228	0.6
1.32	247	4.2
1.33	243	19.4
1.34	263	1.0
1.35	126	0.4
1.36	177	4.1
1.37	164	1.4
1.45	252	0.6
2.1	229	0.5
2.2	262	2.1
2.3	235	0.4
2.4	274	1.8
2.5	217	2.7

Ej.	A <sub>máx</sub> [%]	CA <sub>50</sub> [μM]
2.6	232	3.3
2.9	198	4.2
2.10	177	10.0
2.15	124	_*
2.16	279	1.2
2.17	237	9.0
2.18	75	17.6
3.1	211	3.2
3.2	220	17.2
3.3	122	18.8

\*: no determinado.

5 La Tabla 2 muestra que los compuestos de la fórmula (I') muestran actividad en un ensayo funcional, indicando que promueven la lectura de traducción.

Los siguientes compuestos de la fórmula (I') se evaluaron en el ensayo de CFTR-Y122X anteriormente descrito, en los intervalos de dosis anteriores, y se vio que la supresión alcanzó solamente menos del 5 por ciento de la actividad de referencia de la paromomicina:

10 7-isopropil-3-metil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona;

7-isopropil-3,9-dimetil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona.

15 En una modalidad de la invención, el compuesto de la invención no es:

7-isopropil-3-metil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona

20 7-isopropil-3,9-dimetil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona.

### **Pruebas in-vitro: Cultivos de células de fibroblastos derivadas de pacientes con Hurler**

25 Se examinó la actividad de los compuestos de la presente invención en células de fibroblastos derivadas de pacientes. Las células genotipadas fueron derivadas del Instituto Coriell (# GM00798) y contienen un cambio de TGG a TAG en el nucleótido 1293 del exón 9 del marco homocigoto, el cual resulta en una mutación W402X. La mutación W402X es una de las mutaciones más comunes de pérdida de la función que causa el síndrome de Hurler. Entre el 60-70 % de los pacientes genotipados contienen ya sea la mutación Q70X y/o la mutación W402X y están clasificados como pacientes con MPSI severa. Este triplete del codón de parada TAG permite la lectura traduccional mediada por aminoglicósido la cual actuó como un control de actividad para la prueba de los compuestos. La lectura de W402X restaura la actividad de la alfa-L-Iduronidasa lo que resulta en una eliminación de los glicosaminoglicanos liposomales acumulados. La expresión de Iduronidasa no pudo ser detectada por PCR de Taqman® ni mediante los métodos de actividad enzimática o ELISA sin la estimulación del compuesto. Los compuestos fueron evaluados en un modo de respuesta-concentración. Por lo tanto, se emplearon 5000 células de paciente /40ul/pocillo en placas de 384 pocillos. Las diluciones de compuesto se derivaron de soluciones patrón de compuestos 10 mM recién preparadas. La concentración más alta fue de 20 μM y se diluyó subsecuentemente 1: 3.16 (diluciones de 8 puntos, n=4). La concentración final de DMSO estuvo por debajo del 0.5 % y se comprobó que no tenía efecto en la viabilidad celular, crecimiento y lectura. Las células fueron incubadas durante 8 días con un medio celular e intercambio del compuesto el día 3. Posteriormente se retiró el medio de cultivo y las células se sometieron a lisis (formiato de sodio 0.4 M, 0.1 % NaN<sub>3</sub>, 0.9 % NaCl, 0.2 % Triton, pH 3.5). La actividad restaurada de la alfa-L-iduronidasa en los lisados de las células fue medida con el sustrato fluorescente iduronida 4-MU (5 ul de 4 Metilumbelliferil alfa-L-iduronida 0.4 mM/pocillo) después de 48h de incubación. Se usó paromomicina como control de referencia (14 mM=100% control). Los

resultados se muestran en la tabla 3 a continuación y sugieren que los compuestos pueden ser utilizados en el tratamiento del síndrome de Hurler.

Tabla 3

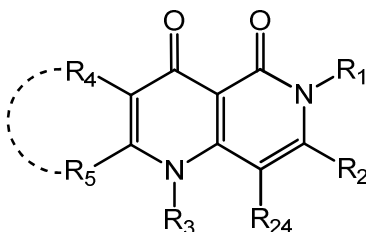
Ej.	A <sub>máx</sub> [%]	CA <sub>50</sub> [μM]
1.1	243	1.2
1.2	333	2.1
1.3	265	2.7
1.4	242	4.4
1.11	269	4.5
1.12	87	20
1.13	201	9.9
1.14	108	14
1.15	181	2.0
1.16	160	3.7
1.17	173	11
1.18	34	2.1
1.19	86	16
1.20	269	5.8
1.21	53	11
1.22	169	12
1.23	164	11
1.24	2	-
1.25	13	-
1.26	476	16
1.27	406	15
1.28	46	-
1.29	280	2.1
1.30	553	7.4
1.31	397	3.0
1.32	416	15
1.33	310	9.2
1.34	268	4.7
1.35	n.d.	n.d.
1.36	270	11
1.37	273	5.5
1.45	275	1.1
2.1	398	1.4
2.2	445	13
2.3	389	1.2
2.4	357	5.0
2.5	n.d.	n.d.

<b>Ej.</b>	<b>A<sub>máx</sub></b> [%]	<b>CA<sub>50</sub></b> [μM]
<b>2.6</b>	237	6.9
<b>2.9</b>	251	6.5
<b>2.10</b>	141	11
<b>2.15</b>	151	11
<b>2.16</b>	445	3.2
<b>2.17</b>	48	12
<b>2.18</b>	0	-
<b>3.1</b>	195	13
<b>3.2</b>	14	-
<b>3.3</b>	8	-

n.d.: no determinado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable:



5

(I')

en donde:

10 a) R<sub>1</sub> es un sistema de anillo no aromático monocíclico de cinco a seis miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez con R<sub>6</sub>; en donde cada R<sub>6</sub> es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, halogenalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

15

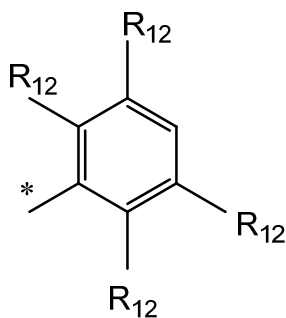
y

R<sub>2</sub> alquilo C<sub>2-6</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo;

20

o

b) R<sub>1</sub> es:



25

en donde el anillo de fenilo se une por medio del enlace marcado con un asterisco;

cada R<sub>12</sub> es hidrógeno y

30 R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>2-7</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo;

o

35 c) R<sub>1</sub> es un anillo seleccionado a partir de pirrolilo y pirrolilo-2-ilo, cuyo anillo puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>2-7</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno o -CH<sub>2</sub>R<sub>18</sub> y R<sub>18</sub> es hidrógeno;

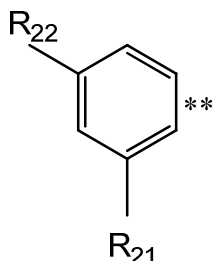
40 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>;

o

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo que se selecciona a partir de:

- un anillo carbocíclico no aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez con R<sub>19</sub>;

5 - un anillo de tiofeno, el cual puede estar sustituido una vez con R<sub>20</sub>; y



- , el cual se fusiona al resto de la molécula por medio del enlace marcado con dos asteriscos;

10 R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> se seleccionan independientemente a partir de halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sub>21</sub> es hidrógeno

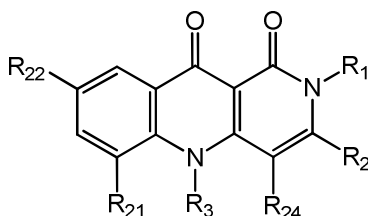
o

15 R<sub>3</sub> y R<sub>21</sub> tomados juntos son -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

R<sub>22</sub> es hidrógeno; y

20 R<sub>24</sub> es hidrógeno o halógeno.

2. Un compuesto de la fórmula (Ia'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es:



25 (Ia').

3. Un compuesto de la fórmula (I'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde:

30 R<sub>1</sub> es fenilo; y

R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>2-7</sub>.

35 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, el cual se selecciona a partir de:

3-ciclobutil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

40 3-ciclobutil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;

45 9-isopropil-8-fenil-1H-indolo[1,7-ab][1,6]-naftiridino-6,7(2H,8H)-diona;

- 7-isopropil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona;
- 5 7-isopropil-9-metil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona;
- 7-isopropil-2-metil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona;
- 7-isopropil-2,9-dimetil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona;
- 10 6-isopropil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;
- 6-isopropil-4-metil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;
- 15 6-isopropil-2-metil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;
- 6-isopropil-2,4-dimetil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;
- 6-isopropil-3-metil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;
- 20 6-isopropil-3,4-dimetil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;
- 3-isopropil-2-fenil-6,7,8,9-tetraidrobenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;
- 25 3-isopropil-2-fenil-5,6,7,8-tetraidro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridino-1,9(2H)-diona;
- 3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetraidro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridino-1,9(2H)-diona;
- 7-ciclobutil-1,2,3-trimetil-6-fenil-1,6-naftiridino-4,5(1H,6H)-diona;
- 30 3-ciclobutil-2-fenil-5,6,7,8-tetraidro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridino-1,9(2H)-diona;
- 7-ciclobutil-2,3-dimetil-6-fenil-1,6-naftiridino-4,5(1H,6H)-diona;
- 35 3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-6,7,8,9-tetraidrobenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;
- 7-ciclobutil-9-metil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona;
- 3-ciclobutil-2-fenil-6,7,8,9-tetraidrobenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;
- 40 7-ciclobutil-2,9-dimetil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona;
- 7-ciclobutil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona;
- 45 7-ciclobutil-2-metil-6-feniltieno-[2,3-b][1,6]-naftiridino-4,5(6H,9H)-diona;
- 6-ciclobutil-4-metil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;
- 6-ciclobutil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;
- 50 6-ciclobutil-2,4-dimetil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;
- 6-ciclobutil-2-metil-7-feniltieno-[3,2-b][1,6]-naftiridino-8,9(4H,7H)-diona;
- 55 9-ciclobutil-8-fenil-1H-indolo[1,7-ab][1,6]-naftiridino-6,7(2H,8H)-diona;
- 3-ciclobutil-2-ciclopentilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;
- 3-ciclobutil-2-ciclopentil-5-metilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;
- 60 2-ciclopentil-3-isopropilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;
- 2-ciclopentil-3-isopropil-5-metilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;
- 65 3-ciclobutil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;
- 3-ciclobutil-5-metil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;



- 3-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;
- 5 3-ciclobutil-5-metil-2-(pirrolidin-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;
- 4-cloro-3-isopropil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona;
- 4-cloro-3-isopropil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona; y
- 10 4-bromo-3-isopropil-5-metil-2-fenilbenzo-[b][1,6]-naftiridino-1,10(2H,5H)-diona.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, el cual es 3-ciclobutil-5-metil-2-fenilbenzo[b][1,6]naftiridino-1,10(2H,5H)-diona, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.
- 15 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, el cual es 3-isopropil-2-fenilbenzo[b][1,6]naftiridino-1,10(2H,5H)-diona, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, el cual es 3-isopropil-5-metil-2-fenilbenzo[b][1,6]naftiridino-1,10(2H,5H)-diona, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.
- 20 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, el cual es 3-ciclobutil-2-ciclopentil-5-metilbenzo[b][1,6]naftiridino-1,10(2H,5H)-diona, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.
- 25 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, el cual es 2-ciclopentil-3-isopropilbenzo[b][1,6]naftiridino-1,10(2H,5H)-diona, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, el cual es 2-ciclopentil-3-isopropil-5-metilbenzo[b][1,6]naftiridino-1,10(2H,5H)-diona, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.
- 30 11. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 35 12. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes terapéuticamente activos.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, para utilizarse como un medicamento.
- 40 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad causada por una mutación sin sentido.
- 45 15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad se selecciona a partir de hemofilia A, hemofilia B, fibrosis quística, mucopolisacaridosis I, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, cáncer causado por pérdida de la función del gen APC y cáncer causado por pérdida de la función del gen p53.