

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 799**

51 Int. Cl.:

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2011 PCT/EP2011/002692**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO12000595**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2011 E 11725623 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 2585461**

54 Título: **[1,8]naftiridinas 2,4-diaril-sustituidas como inhibidores de quinasas para su uso contra el cáncer**

30 Prioridad:

28.06.2010 EP 10006683

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

12.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 792 799 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

[1,8]naftiridinas 2,4-diaril-sustituídas como inhibidores de quinasas para su uso contra el cáncer

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos derivados de [1,8]naftiridina y al uso de dichos compuestos en los que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por proteínas que consumen ATP, como las quinasas, desempeñan una función, especialmente a inhibidores de receptores quinasa de TGF-beta, y al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades inducidas por quinasas.

10 Técnica previa

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

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

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

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

Otras quinasas y ligandos importantes para la función de las células endoteliales son la quinasa TIE2 y las angiopoyetinas, el receptor de PDGF y el PDGF, así como el PIGF, el receptor quinasa de efrina y las efrinas, especialmente EphB4 y la efrina B2. Además, el ligando de TGFβ y sus receptores TGFβR, es decir, ALK1/ALK5, desempeñan una función importante en el mantenimiento de la integridad vascular. A través de la unión al receptor de TGFβ de tipo II, el TGFβ puede activar dos tipos distintos de receptores de tipo I en las células endoteliales, esto es, ALK1 restringido a células endoteliales (CE) y ALK5 de expresión más amplia, con efectos opuestos sobre el comportamiento de las CE. ALK1 estimula la proliferación y la migración de las CE a través de los factores de transcripción Smad1/5, ALK5 inhibe estas funciones a través de los factores de transcripción Smad2/3. Un ejemplo de inhibidor de la quinasa ALK5 que facilita la proliferación y la formación de láminas de CE es SB-431542. La inhibición de la unión al ligando podría ser una estrategia adicional para modular la señalización del receptor de TGFβ también en la angiogénesis. Esto se demostró con dos péptidos y también se describió para los receptores de TGFβ solubles TβR-Fc. El uso de anticuerpos anti-TGFβ, e incluso de un bloqueante de TGFβ, podrían ser otra estrategia para inhibir la señalización mediada por TGFβ.

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

En las células epiteliales, el TGFβ inhibe la proliferación celular. La transición de células epiteliales normales a células de carcinoma va acompañada por la regulación por disminución de la respuesta de inhibición del crecimiento a TGFβ, lo que permite que las células escapen a las actividades supresoras tumorales autocrinas de la señalización

mediada por TGF β . La mayor producción de TGF β por las células del carcinoma contribuye al comportamiento invasivo y metastásico de las células cancerosas. El TGF β puede inducir una transición epitelio-mesenquimal (TEM) que permite a las células hacerse invasivas y con capacidad de migración. Además, la mayor producción de TGF β ejerce efectos sobre el estroma y las células inmunes para proporcionar un microentorno favorable para la progresión del cáncer. Las proteínas TGF β mandan señales a través de los receptores quinasas T β R-I/II y sus sustratos Smad, pero también pueden enviar señales independientes de las proteínas Smad, como por ejemplo a través de MAP quinasas ERK, quinasa PI3, GTPasas de tipo Rho, proteína fosfatasa 2A y Par6. Las quinasas T β R de tipo I activadas favorecen la supervivencia de las células y pueden acelerar la progresión de células patológicas.

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

El receptor T β R, un complejo tetramérico (activado) de dos unidades T β R I y dos unidades T β R II unido al ligando TGF β , es capaz de fosforilar las proteínas Smad (Smad2 y Smad3) en sus motivos C-terminales SXS como sustratos que a su vez se unen a/por Smad4 para ser trasladadas al núcleo celular, donde modulan los genes sensibles a TGF β . Se conocen los diferentes dominios que regulan la formación de complejos homoméricos o heteroméricos entre los T β R de tipo I y de tipo II. Las mutaciones en el dominio GS de T β R I pueden ser de activación constitutiva. Se encontró que las mutaciones K232R para el T β R de tipo I y K277R para el tipo II eran mutaciones de inactivación de quinasa. Las mutaciones de inactivación o atenuación en los genes de T β R de tipo I y de tipo II se encuentran en diversos cánceres. Además, la señalización de los T β R se regula mediante mecanismos de fosforilación y desfosforilación, ubiquitinilación y sumoilación, así como por endocitosis y mediante la liberación de ectodominios mediada por TACE de los receptores TACE de tipo I, pero no de los de tipo II, también conocida como ADAM-17, lo que media en la liberación de citoquinas, receptores de factores de crecimiento y proteínas de adhesión que tienen una alta expresión en cánceres.

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

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

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

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

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

ALK1 se une a T β R-II y a endoglina/CD105/T β R-III y fosforila Smad1 y 5. Se ha demostrado el papel de la endoglina, especialmente en la modulación diferencial de la señalización de TGF β por medio de dos variantes, L- y S-endoglina. ALK1 actúa en la remodelación vascular y, junto con ALK5, en el equilibrio del estado de activación del endotelio en tejido inflamado, en heridas y en tumores. ALK1 se expresa en pulmón, placenta y otros tejidos muy vascularizados, y se encuentra selectivamente en CE. Asimismo, se ha detectado ALK1 en las neuronas.

La pérdida de expresión de T β R de tipo II se correlaciona con un grado tumoral alto en carcinomas de mama humanos, lo que indica su contribución a la progresión del cáncer de mama. El crecimiento tumoral se puede

caracterizar por un crecimiento celular desregulado, es decir, autónomo debido a la alteración de la señalización de RTK por mutaciones u otras alteraciones genéticas. De los 32 000 genes codificadores humanos que están implicados en la transducción de señales, más de 520 proteína quinasa y 130 proteína fosfatasa ejercen un control fuerte y reversible sobre la fosforilación de proteínas. Se encuentra selectividad por la fosforilación de tirosina y serina/treonina.

5 Se conocen más de 90 genes de proteína tirosina quinasa (PTK) en el genoma humano, más de 50 codifican receptores proteína tirosina quinasa (RPTK) transmembrana distribuidas en 20 subfamilias y 32 codifican PTK no receptores citoplasmáticas distribuidas en 10 subfamilias. Por ejemplo, Trk A tiene una función importante en los carcinomas de tiroides y en neuroblastomas, EphB2 y B4 se sobreexpresan en carcinomas y Axl y Lck se sobreexpresan en la leucemia.

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

15 La angiogénesis, que es el desarrollo de nuevos vasos a partir de vasos preexistentes, es crítica en el desarrollo vascular durante la embriogénesis, organogénesis y curación de heridas. Además de esos procesos fisiológicos, la angiogénesis es importante para el crecimiento tumoral, metástasis e inflamación, dando lugar a enfermedades como tumores de mama, cuello uterino, cuerpo uterino (endometrio), ovario, pulmón, bronquios, hígado, riñón, piel, cavidad bucal y faringe, próstata, páncreas, vejiga urinaria, células sanguíneas, colon, recto, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, cuyos ejemplos pueden ser cáncer de mama, cáncer colorrectal, gliomas, linfomas, etc., y de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide y psoriasis, o enfermedades oculares, como degeneración macular y retinopatía diabética. Recientemente se han discutido los mecanismos moleculares de la formación de vasos sanguíneos y el cambio angiogénico en la oncogénesis. El patrón vascular está regulado por receptores tirosina quinasa Eph y por ligandos de efrina, por ejemplo, la señalización mediada por efrina-B2 a través de Eph B4 y Eph B1.

20 Eph B4 controla la morfogénesis vascular durante la angiogénesis posnatal. La maduración de la vasculatura en desarrollo, formada por angiogénesis o vasculogénesis, requiere células parietales (pericitos, células de músculo liso), generación de matriz extracelular y especialización de la pared vascular para soporte y regulación estructural de la función de los vasos. En la regulación de estos procesos y en la interacción entre las células endoteliales y sus células parietales intervienen varias parejas ligando quinasa, como VEGF/VEGFR1, VEGFR2, Efrina B2/EphB4, PDGFR/PDGFRβ, angiopoyetinas/TIE2, TGFβ/TGFβR-ALK1/ALK5. El ensamblaje, formación de capilares, germinación, estabilización y desestabilización, e incluso regresión, de los vasos están regulados por una función de equilibrio de estas quinasa y ligandos. La linfangiogénesis se regula a través del receptor 3 de VEGF y sus ligandos VEGF C y D, así como de TIE2 y sus ligandos, las angiopoyetinas 1 y 2. La inhibición de la señalización de VEGFR3 y/o TIE2 y por tanto, la inhibición de la formación de vasos linfáticos pueden ser un medio de detener la metástasis de células tumorales. El conjunto de la información sobre la vascularización patológica ha llevado a asumir que la inhibición de la angiogénesis es una estrategia prometedoras para el tratamiento del cáncer y de otros trastornos.

La importancia de los receptores de TGFβ para los procesos angiogénicos se conoce gracias a ratones que no expresan ALK1, endoglina, ALK5 y TβRII, exhibiendo todos ellos un fenotipo embrionario mortal debido a defectos vasculares. Además, los ligandos de TGFβ en las CE son capaces de estimular dos vías, con la fosforilación de Smad1/5/8 posterior a ALK1 y la fosforilación de Smad2/3 posterior a ALK5. Ambas vías se cruzan entre sí. Los ratones con mutación dirigida en ALK5 que presentan mutaciones en el lazo L45 muestran una activación defectuosa de Smad. En las CE, ALK1 actúa de antagonista de la señalización mediada por TGFβ/ALK5.

45 TGFβ se presenta en al menos cinco isoformas (TGFβ1-5) que no están relacionadas con TGFα, siendo TGFβ1 la forma más frecuente. TGFβ es un regulador ubicuo y esencial de los procesos celulares y fisiológicos que incluyen proliferación, diferenciación, migración, supervivencia celular, angiogénesis e inmunovigilancia.

Puesto que las células cancerosas expresan antígenos específicos del tumor, normalmente estas serían reconocidas por el sistema inmunológico y destruidas. Durante la oncogénesis, las células cancerosas adquieren la capacidad de evadirse de esta inmunovigilancia mediante múltiples mecanismos. Un mecanismo importante es la inmunodepresión mediada por células cancerosas mediante la secreción de TGFβ, una potente citoquina inmunodepresora. El TGFβ tiene la capacidad de pasar de ser un supresor tumoral a ser un promotor tumoral y factor prometastático. La función de TGFβ se transmite a través de un complejo receptor tetramérico compuesto por dos grupos de receptores serina-treonina quinasa transmembrana denominados receptores de tipo I y de tipo II, que se activan tras su unión a los miembros de la superfamilia TGFβ de ligandos, que se dividen en dos grupos, las ramas TGFβ/activina y BMP/GDF. TGFβ1, 2 y 3 pertenecen a la rama TGFβ/activina de ligandos. Estos episodios de unión especifican las respuestas posteriores que se regulan de forma diferente en diferentes tipos de células.

60 La importancia de los fibroblastos en la interacción epitelio-mesenquimal en la piel durante la cicatrización se evidenció a través de una delección posnatal inducible de TGFβ RII en fibroblastos de la piel. Durante la cicatrización, la expresión del ligando TGFβ y de sus receptores de tipos RI y RII se regulan temporal y espacialmente. El CD109, un antígeno de la superficie celular unido a GPI, expresado por líneas celulares de leucemia mieloide aguda CD34+, células endoteliales, plaquetas activadas y células T, forma parte del sistema TβR en queratinocitos humanos. Las

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

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

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

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

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

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

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

desde finales de 2005. En la reciente literatura de patentes ha aparecido un gran número de inhibidores de las quinasas Chk1 y Chk2 químicamente diferentes. Se identificaron los motivos estructurales comunes de los inhibidores de quinasas reguladoras del ciclo celular. Actualmente existen tres inhibidores de quinasas reguladoras del ciclo celular en desarrollo clínico, un esfuerzo continuo de la industria farmacéutica por identificar nuevas proteínas estructurales para la inhibición de quinasas reguladoras del ciclo celular (Janetka y Ashwell [2009] Expert Opin Ther Pat. 2009 19[2]: 165-97).

Otros documentos previos en la técnica son los siguientes:

El documento WO 2000/012497 trata sobre derivados de quinazolina como medicamentos. En la solicitud de patente internacional no se describen derivados de [1,8]naftiridina.

El documento WO 2000/058307 va dirigido a compuestos [1,8]naftiridina como ligandos del receptor de la neuroquinina-3. No obstante, el patrón de sustitución del resto [1,8]naftiridina difiere del de la presente invención.

El documento WO 2003/097615 se refiere al tratamiento de trastornos fibroproliferativos usando inhibidores de TGF-beta. En la solicitud de patente internacional no se describen derivados de [1,8]naftiridina.

En el documento WO 2004/010929 se describen métodos para mejorar la función pulmonar usando inhibidores de TGF-beta. En la solicitud de patente internacional no se describen derivados de [1,8]naftiridina.

El documento WO 2005/065691 va dirigido al tratamiento de gliomas malignos con inhibidores de TGF-beta. En la solicitud de patente internacional no se describen derivados de [1,8]naftiridina.

El documento US 2006/286408 trata sobre compuestos [1,8]naftiridina y dispositivos orgánicos emisores de luz en los que se utilizan. No obstante, el patrón de sustitución del resto [1,8]naftiridina difiere del de la presente invención.

En el documento WO 2007/016525 se describen composiciones farmacéuticas para la prevención y el tratamiento de enfermedades complejas y su administración mediante dispositivos médicos insertables. En la solicitud de patente internacional no se describen derivados de [1,8]naftiridina.

El documento WO 2010/033906 se refiere a la inducción eficaz de células madre pluripotentes utilizando compuestos que son moléculas pequeñas. En la solicitud de patente internacional no se describen derivados de [1,8]naftiridina.

La solicitud de patente internacional WO 2011/095196 (PCT/EP2010/007743) va dirigida a derivados de hetaril-[1,8]naftiridina entre otros inhibidores de TGF-beta. No obstante, el patrón de sustitución del resto [1,8]naftiridina difiere del de la presente invención.

El documento WO 2004/081009 va dirigido a derivados de quinazolina como inhibidores de TGF-beta.

El documento EP1724268 va dirigido a compuestos con actividad inhibidora de TGF-beta y composiciones farmacéuticas que los contienen.

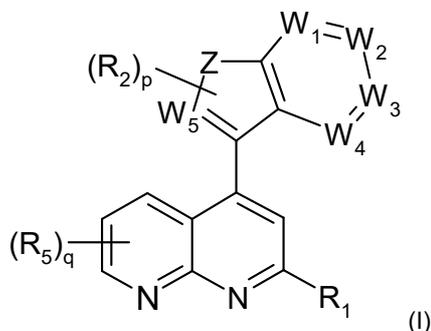
Janetka JW y cols. (Expert Opinion on Therapeutic Patents 2009,19(2): 165-197) describen una revisión de la bibliografía de patentes sobre inhibidores de quinasas reguladoras del ciclo celular.

La cita de cualquier referencia en esta solicitud no supone la admisión de que esta referencia es la técnica previa relevante a esta solicitud.

Descripción de la invención

La presente invención tiene el objeto de proporcionar nuevos derivados de [1,8]naftiridina.

El objeto de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente en un aspecto proporcionando compuestos de fórmula (I)



donde:

W_1, W_2, W_3, W_4 indican independientemente entre sí N o CR^3 ,

ES 2 792 799 T3

W ₅	indica N o C, preferiblemente indica N o CR ³ , más preferiblemente indica N,
Z	indica C=C, N(R ⁴)CO, NR ⁴ , O, CON(R ⁴), S, CH o N=N,
5 R ¹	indica un arilo monocíclico con 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C o un heteroarilo monocíclico con 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, cada uno de los cuales puede estar sustituido independientemente con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF ₃ u OY,
10 R ²	indica H, Hal, A, -(CYY) _n -OY, -(CYY) _n -NYY, -(CYY) _n -Het, SY, NO ₂ , CN, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO ₂ A, -SO ₂ -NYY, S(O) _m A, -CO-Het, -O(CYY) _n -OY, -O(CYY) _n -NYY, -O(CYY) _n -Het, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, -NH-COO-(CYY) _n -NYY, -NH-COO-(CYY) _n -Het, -NH-CO-NH-(CYY) _n -NYY, -NH-CO-NH(CYY) _n -Het, -OCO-NH-(CYY) _n -NYY, -OCO-NH-(CYY) _n -Het, CHO, COA o un arilo monocíclico con 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C o un heteroarilo monocíclico con 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, donde cada arilo monocíclico y heteroarilo monocíclico puede estar sustituido independientemente con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF ₃ u OY,
20 R ³	indica H, OY, NYY o NY-COY, preferiblemente indica H, OY, NYY, NY-COY, NY-CO-(CYY) _n -OY, NY-COY-NYY, NY-(CYY) _n -NYY, O-(CYY) _n -NYY u O-(CYY) _n -Het,
25 R ⁴	indica H, A, -(CYY) _o -Het o -(CYY) _o -NYY, preferiblemente indica H, A, -(CYY) _o -Het, -(CYY) _o -NYY o -(CYY) _o -OY,
R ⁵	indica H, preferiblemente indica H, A, OY, NYY o Het,
30 Y	indica H o A, en caso de -(CYY) _{n/o} - Y indica H, A u OH,
35 A	indica un alquilo ramificado o no ramificado con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, en el que 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente entre sí por Hal; alternativamente, A indica cicloalquilo con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono,
40 Het	indica un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado o insaturado con 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, que pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF ₃ , OY,
45 Hal	indica F, Cl, Br o I,
m	indica 0, 1 o 2,
45 n	indica 0, 1, 2, 3 o 4,
o	indica 2, 3 o 4, preferiblemente indica 0, 1, 2, 3 o 4, más preferiblemente si Z es NR ⁴ , o adicionalmente indica 2, 3 o 4,
50 p	indica 0, 1, 2 o 3,
q	indica 0, 1, 2 o 3,

55 y las sales, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

60 En una realización preferida, se proporciona un compuesto según la fórmula (I), con la condición adicional de que W₅ indique N y/o Z indique C=C, N(R⁴)CO, NR⁴, O, CON(R⁴), S, CH o N=N, y las sales, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida, se proporcionan un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde Z se selecciona a partir del grupo compuesto por:

(a) C=C, o

- (b) $N(R^4)CO$, o
 (c) NR^4 , o
 (e) O, o
 (f) $CON(R^4)$,

5 y preferiblemente es $C=C$,

y las sales, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

10 En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

- (a) W_1, W_3, W_4 indican independientemente entre sí CR^3 , y
 W_2 indica N, o
 (b) W_2, W_3, W_4 , indican independientemente entre sí CR^3 , y
 W_1 indica N, o
 15 (c) W_1, W_2, W_4 indican independientemente entre sí CR^3 , y
 W_3 indica N, o
 (d) W_1, W_2, W_3, W_4 indican independientemente entre sí CR^3 , o
 (e) W_1, W_3 indican independientemente entre sí CR^3 , y
 W_2, W_4 indica N,

20 y las sales, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

25 R^1 indica fenilo, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF_3 u OY,

y las sales, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

30 En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

R^2 está ausente o indica H, A, Hal, $-(CYY)_n-OY$, NO_2 , $-(CYY)_n-NYY$, $-(CYY)_n-Het$, $-O-(CYY)_n-Het$, $-O-(CYY)_n-OY$,
 $-O-(CYY)_n-NYY$, $NY-(CYY)_n-NYY$, $NY-COY$ o un heteroarilo monocíclico con 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14
 35 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, donde el heteroarilo monocíclico puede estar sustituido independientemente con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF_3 u OY,

y las sales, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

40 En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

W_1, W_3, W_4 indican independientemente entre sí CR^3 , y
 W_2 indica N, o

45 W_1, W_2, W_3, W_4 indican independientemente entre sí CR^3 , o
 W_1, W_3 , indican independientemente entre sí CR^3 , y
 W_2, W_4 indican independientemente entre sí N, y

Z indica $C=C$, NR^4 , $C=N$, O o $N=C$, y

R^1 indica fenilo, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF_3 u OY, y

50 R^2 está ausente o indica H, A, $-(CYY)_n-OY$, NO_2 , $-(CYY)_n-NYY$ u $-O(CYY)_n-Het$,

y las sales, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

55 En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

W_1, W_3, W_4 indican independientemente entre sí CR^3 , y

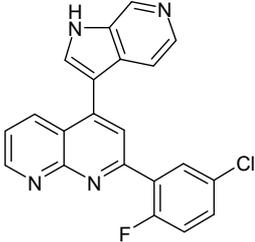
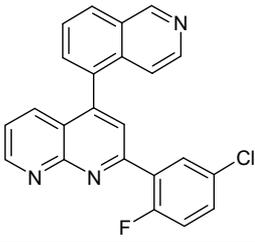
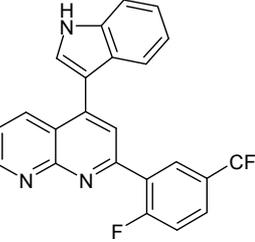
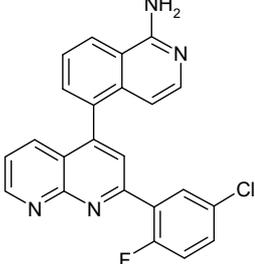
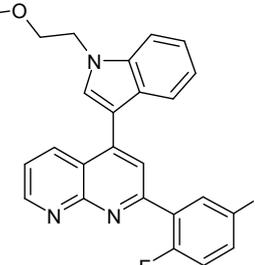
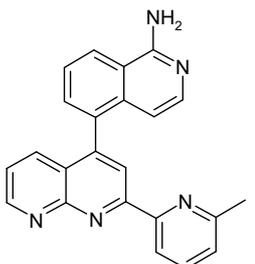
W_2, W_5 indica N, y

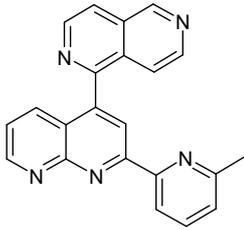
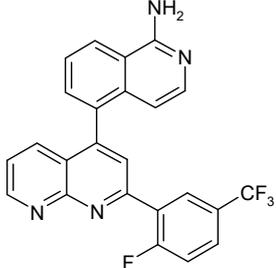
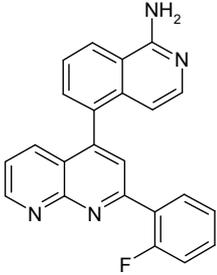
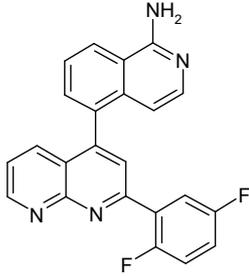
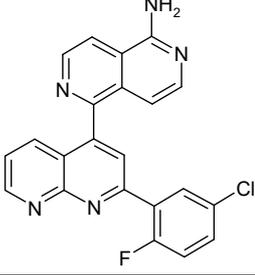
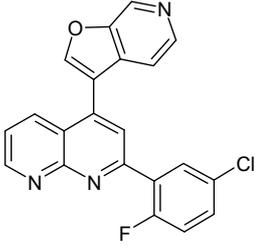
Z^1 indica $C=C$, y

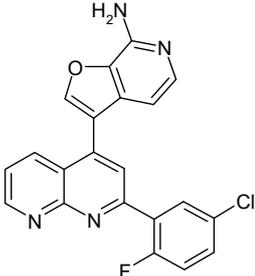
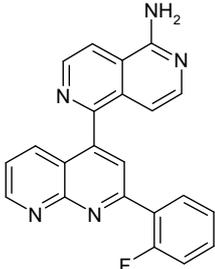
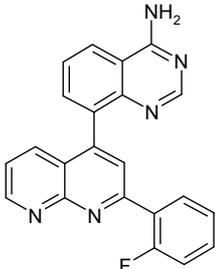
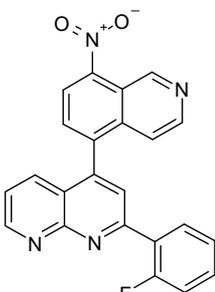
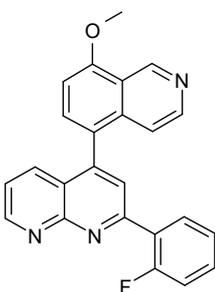
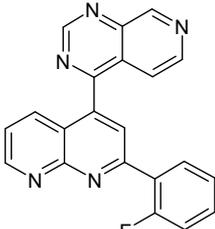
R^1 indica fenilo, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF_3 u OY,

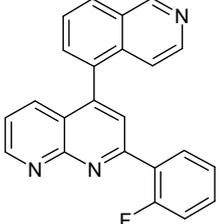
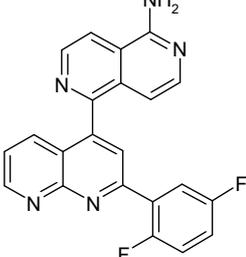
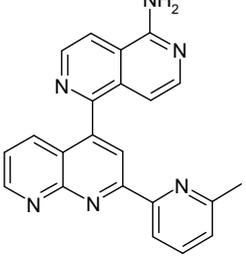
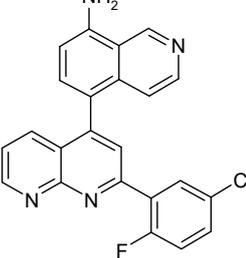
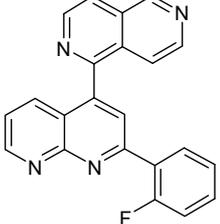
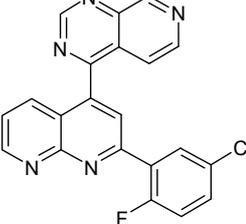
60 y las sales, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

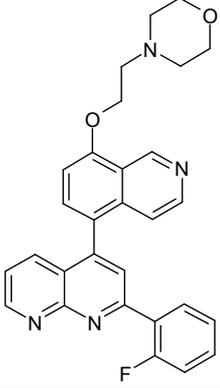
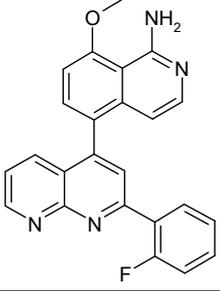
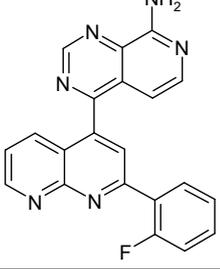
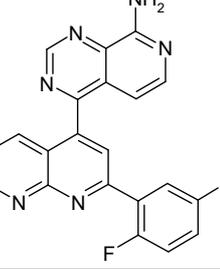
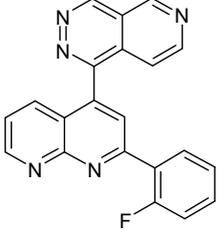
En otro aspecto, el objeto de la presente invención se ha resuelto de forma sorprendente proporcionando un compuesto seleccionado a partir del grupo formado por:

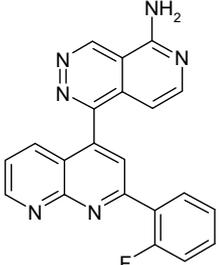
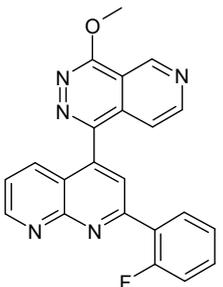
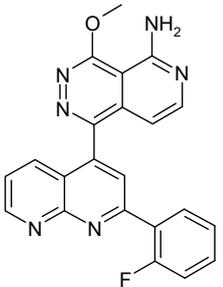
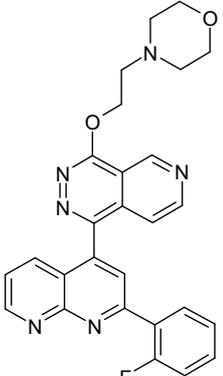
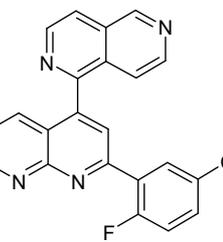
<p>Compuesto 1</p>		<p>2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(1H-pirrolo-[2,3-c]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 2</p>		<p>2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-isoquinolin-5-il-[1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 3</p>		<p>2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-(1H-pirrolo[2,3-c]-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 4</p>		<p>5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina</p>
<p>Compuesto 5</p>		<p>2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]-piridin-3-il)-[1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 6</p>		<p>5-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-1-ilamina</p>

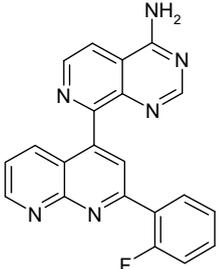
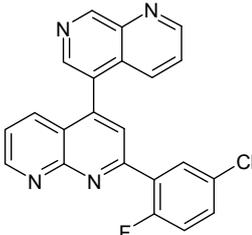
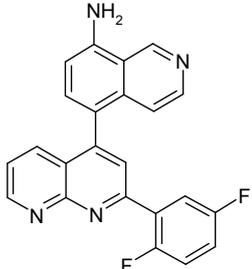
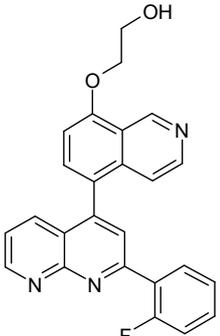
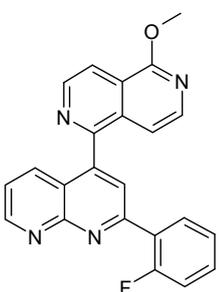
<p>Compuesto 7</p>		<p>2-(6-Metil-piridin-2-il)- 4-[2,6]naftiridin-1-il- [1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 8</p>		<p>5-[2-(2-Fluoro-5- trifluorometil-fenil)- [1,8]naftiridin-4-il]- isoquinolin-1-ilamina</p>
<p>Compuesto 9</p>		<p>5-[2-(2-Fluoro-fenil)- [1,8]naftiridin-4-il]- isoquinolin-1-ilamina</p>
<p>Compuesto 10</p>		<p>5-[2-(2,5-Difluoro- fenil)-[1,8]naftiridin-4- il]-isoquinolin-1-il- amina</p>
<p>Compuesto 11</p>		<p>5-[2-(5-Cloro-2-fluoro- fenil)-[1,8]naftiridin-4- il]-[2,6]naftiridin-1-il- amina</p>
<p>Compuesto 12</p>		<p>2-(5-Cloro-2-fluoro- fenil)-4-furo[2,3-c]- piridin-3-il- [1,8]naftiridina</p>

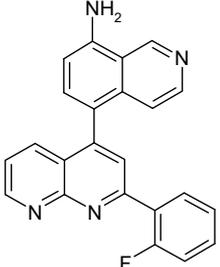
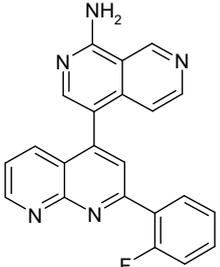
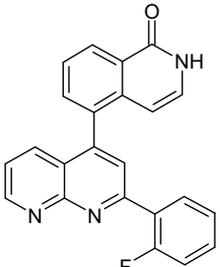
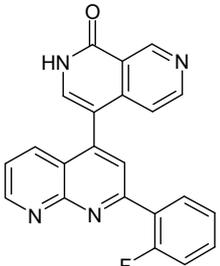
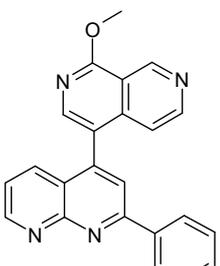
<p>Compuesto 13</p>		<p>3-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-furo[2,3-c]piridin-7-ilamina</p>
<p>Compuesto 14</p>		<p>5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il-amina</p>
<p>Compuesto 15</p>		<p>8-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-quinazolin-4-ilamina</p>
<p>Compuesto 16</p>		<p>2-(2-Fluoro-fenil)-4-(8-nitro-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 17</p>		<p>2-(2-Fluoro-fenil)-4-(8-metoxi-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 18</p>		<p>4-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina</p>

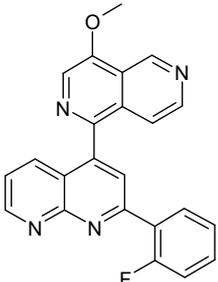
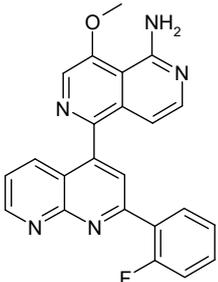
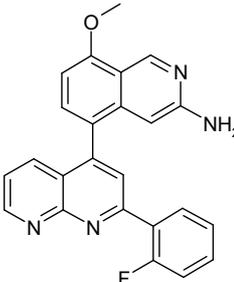
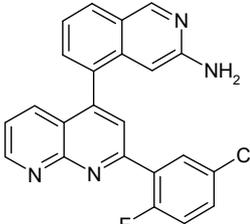
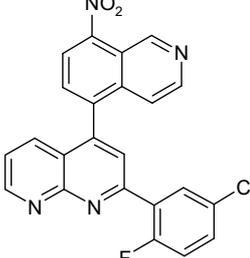
Compuesto 19		2-(2-Fluoro-fenil)-4-isoquinolin-5-il-[1,8]naftiridina
Compuesto 20		Clorhidrato de 5-[2-(2,5-difluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il-amina
Compuesto 21		Clorhidrato de 5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il-amina
Compuesto 22		Clorhidrato de 5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-il-amina
Compuesto 23		2-(2-Fluoro-fenil)-4-[2,6]naftiridin-1-il-[1,8]naftiridina
Compuesto 24		4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirido[3,4-d]-pirimidina

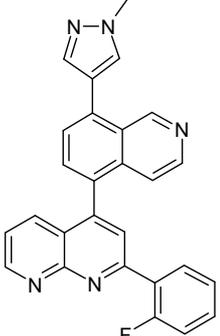
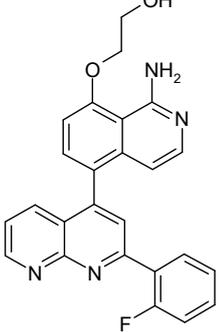
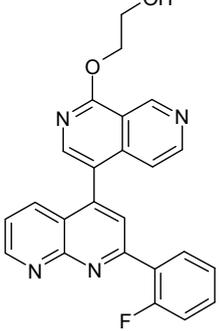
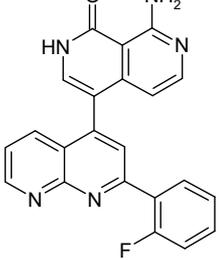
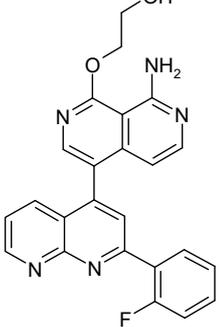
<p>Compuesto 25</p>		
<p>Compuesto 26</p>		<p>5-[2-(2-Fluoro-fenil)- [1,8]naftiridin-4-il]-8- metoxi-isoquinolin-1- ilamina</p>
<p>Compuesto 28</p>		
<p>Compuesto 29</p>		
<p>Compuesto 30</p>		

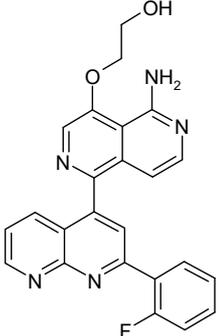
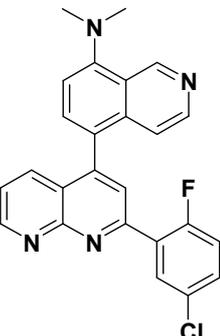
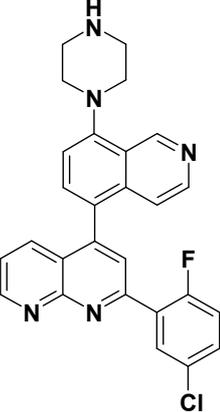
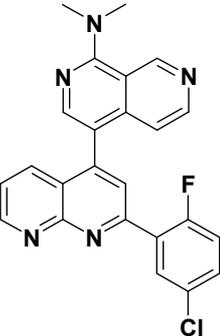
Compuesto 31		
Compuesto 32		
Compuesto 33		
Compuesto 34		
Compuesto 35		2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-4-[2,6]naftiridin-1-il-[1,8]naftiridina

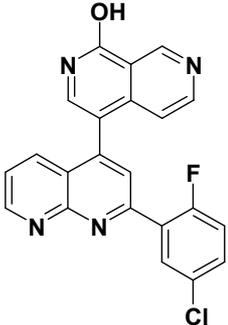
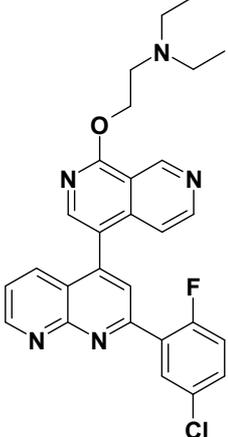
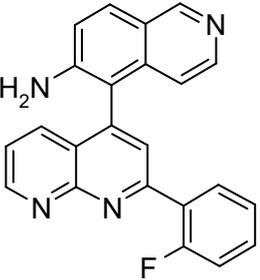
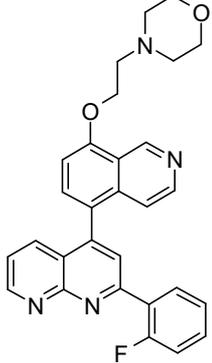
Compuesto 36		8-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ilamina
Compuesto 37		5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[1,7]naftiridina
Compuesto 38		5-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-il-amina
Compuesto 39		2-[5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-iloxi]-etanol
Compuesto 40		2-(2-Fluoro-fenil)-4-(5-metoxi-[2,6]naftiridin-1-il)-[1,8]naftiridina

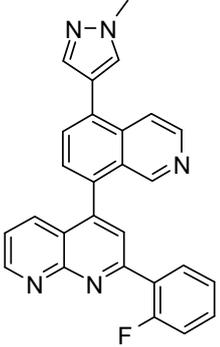
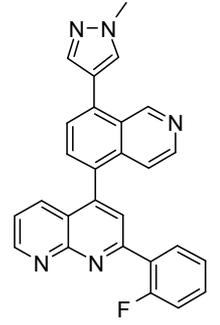
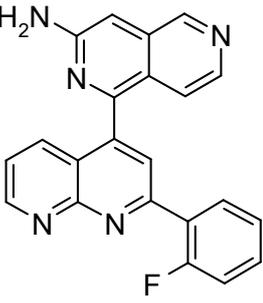
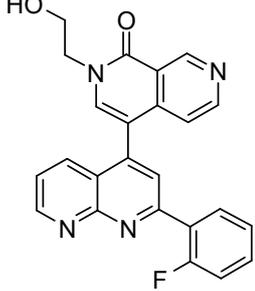
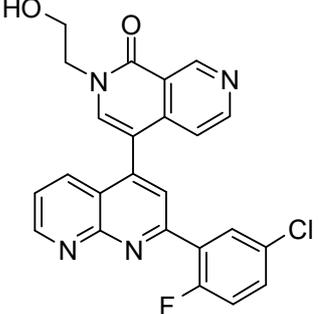
Compuesto 41		5-[2-(2-Fluoro-phenil)- [1,8]naftiridin-4-il]- isoquinolin-8-ilamina
Compuesto 42		4-[2-(2-Fluoro-phenil)- [1,8]naftiridin-4-il]- [2,7]naftiridin-1-il- amina
Compuesto 43		
Compuesto 44		
Compuesto 45		

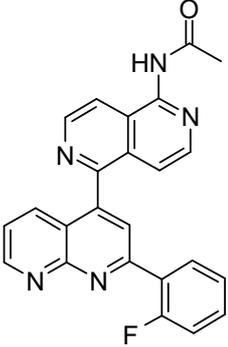
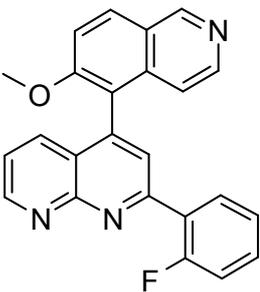
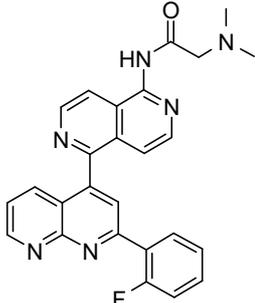
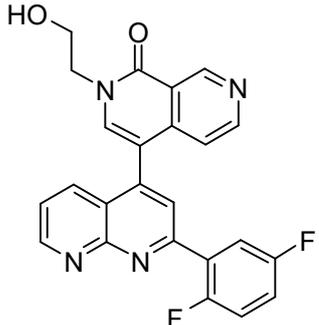
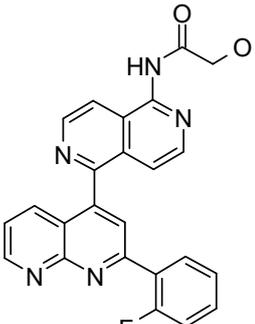
Compuesto 46		
Compuesto 47		
Compuesto 48		5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-8-metoxi-isoquinolin-3-ilamina
Compuesto 49		5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-3-il-amina
Compuesto 50		

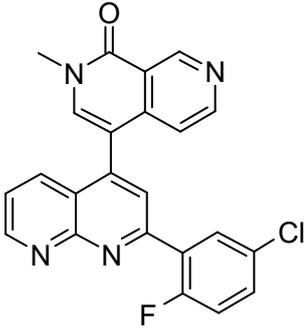
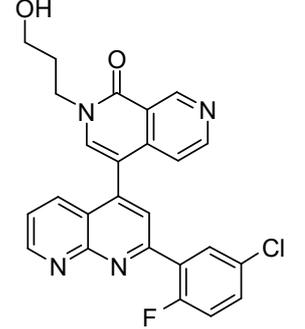
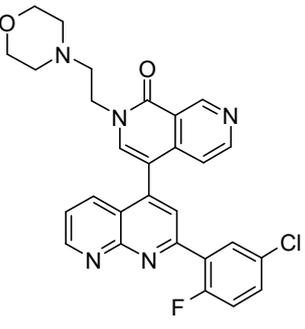
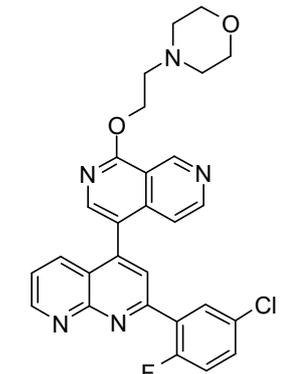
Compuesto 51		
Compuesto 52		
Compuesto 53		
Compuesto 54		
Compuesto 55		

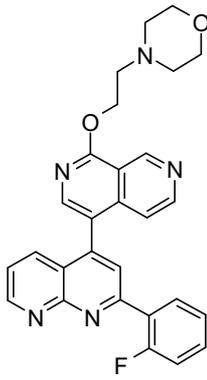
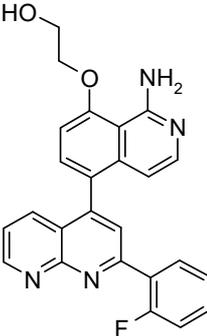
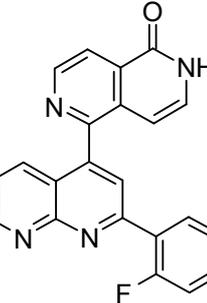
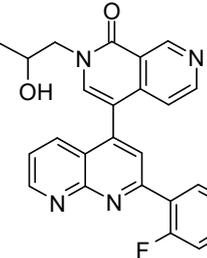
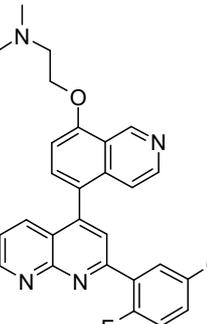
Compuesto 56		
Compuesto 57		
Compuesto 58		
Compuesto 59		

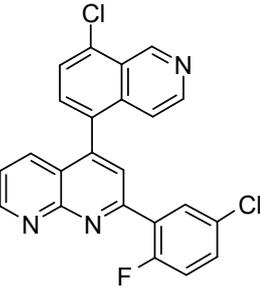
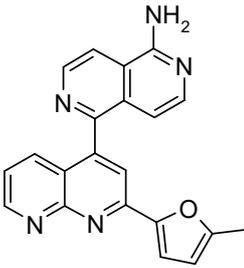
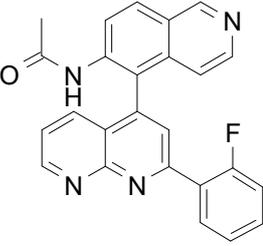
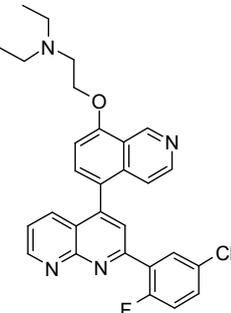
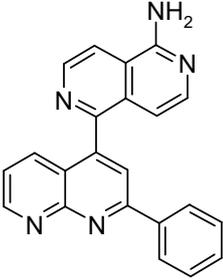
<p>Compuesto 60</p>		
<p>Compuesto 61</p>		
<p>Compuesto 62</p>		<p>5-[2-(2-Fluoro-fenil)- [1,8]naftiridin-4-il]- isoquinolin-6-ilamina</p>
<p>Compuesto 63</p>		<p>2-(2-Fluoro-fenil)-4- [8-(2-morfolin-4-il- etoxi)-isoquinolin-5-il]- [1,8]naftiridina</p>

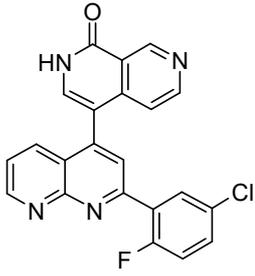
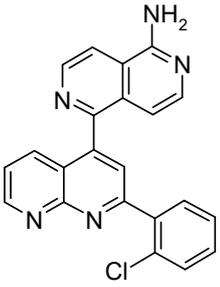
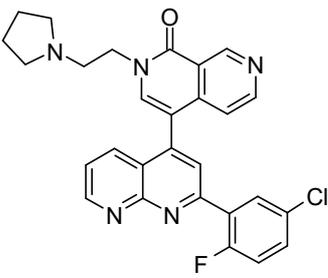
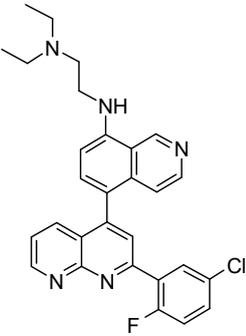
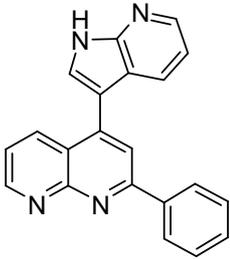
<p>Compuesto 64</p>		<p>2-(2-Fluoro-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-8-il]-[1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 65</p>		<p>2-(2-Fluoro-fenil)-4-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-5-il]-[1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 66</p>		<p>1-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-3-il-amina</p>
<p>Compuesto 67</p>		<p>4-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(2-hidroxi-etil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona</p>
<p>Compuesto 68</p>		<p>4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(2-hidroxi-etil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona</p>

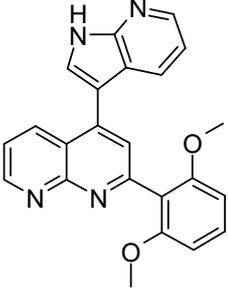
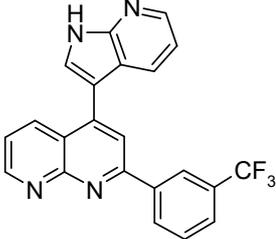
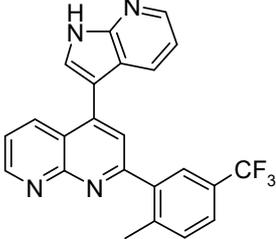
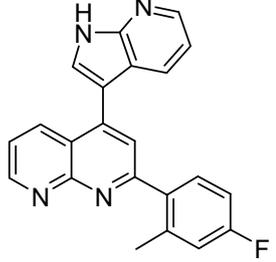
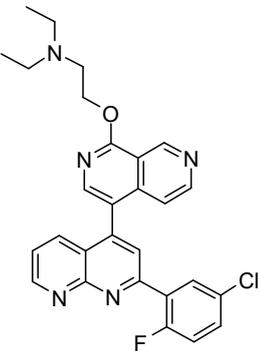
<p>Compuesto 69</p>		<p>N-[5-[2-(2-Fluorophenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]-acetamida</p>
<p>Compuesto 70</p>		<p>2-(2-Fluoro-fenil)-4-(6-metoxi-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 71</p>		<p>2-Dimetilamino-N-[5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]-acetamida</p>
<p>Compuesto 72</p>		<p>4-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(2-hidroxi-etil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona</p>
<p>Compuesto 73</p>		<p>N-[5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]-2-metoxi-acetamida</p>

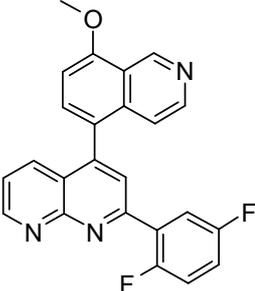
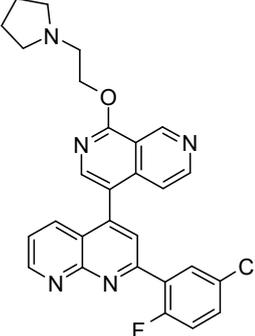
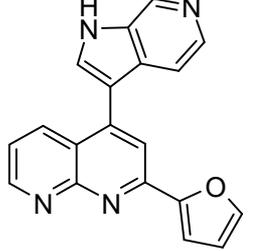
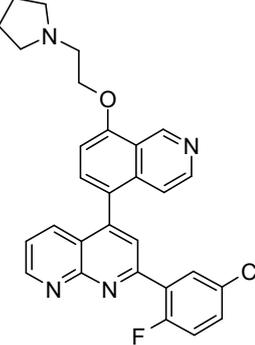
<p>Compuesto 74</p>		<p>4-[2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-metil-2H-[2,7]naftiridin-1-ona</p>
<p>Compuesto 75</p>		<p>4-[2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(3-hidroxi-propil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona</p>
<p>Compuesto 76</p>		<p>4-[2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona</p>
<p>Compuesto 77</p>		<p>2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-4-[1-(2-morfolin-4-il-etoxi)-[2,7]naftiridin-4-il]-[1,8]naftiridina</p>

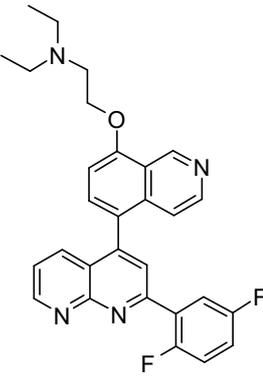
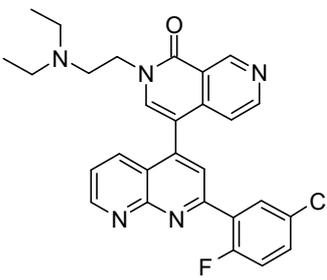
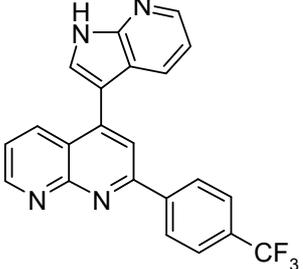
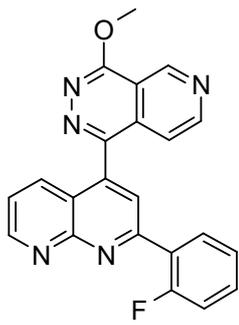
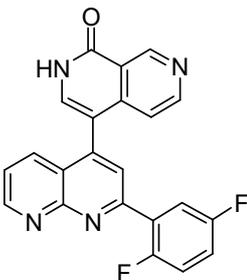
<p>Compuesto 78</p>		<p>2-(2-Fluoro-fenil)-4-[1-(2-morfolin-4-il-etoxi)-[2,7]naftiridin-4-il]-[1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 79</p>		<p>2-{1-Amino-5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-iloxi}-etanol</p>
<p>Compuesto 80</p>		<p>5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2H-[2,6]naftiridin-1-ona</p>
<p>Compuesto 81</p>		<p>4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(2,3-dihidroxi-propil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona</p>
<p>Compuesto 82</p>		<p>(2-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-iloxi}-etil)-dimetil-amina</p>

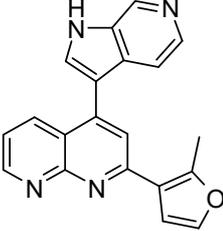
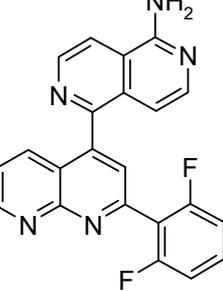
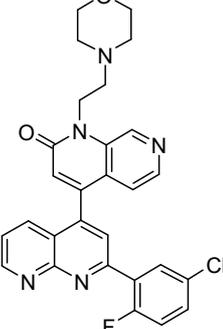
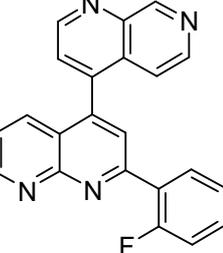
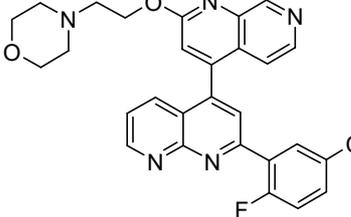
<p>Compuesto 83</p>		<p>2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(8-cloro-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 84</p>		<p>5-[2-(5-Metil-furan-2-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il-amina</p>
<p>Compuesto 85</p>		<p>N-{5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-6-il}-acetamida</p>
<p>Compuesto 86</p>		<p>(2-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-il-oxi}-etil)-dietil-amina</p>
<p>Compuesto 87</p>		<p>5-(2-Fenil-[1,8]naftiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il-amina</p>

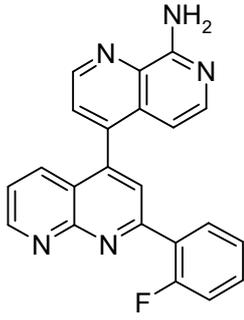
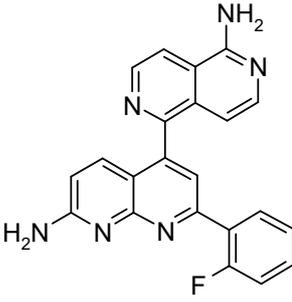
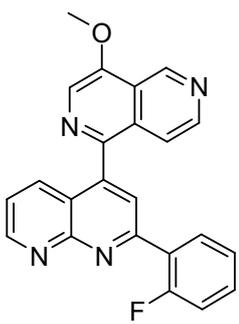
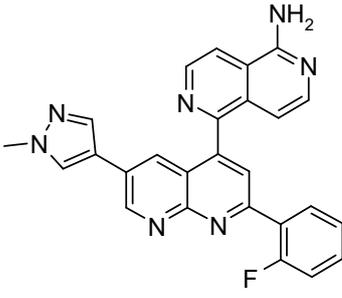
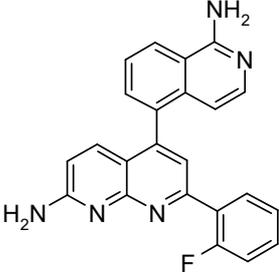
<p>Compuesto 89</p>		<p>4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2H-[2,7]naftiridin-1-ona</p>
<p>Compuesto 90</p>		<p>5-[2-(2-Cloro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il-amina</p>
<p>Compuesto 91</p>		<p>4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona</p>
<p>Compuesto 92</p>		<p>N'-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-il}-N,N-dietil-etano-1,2-diamina</p>
<p>Compuesto 93</p>		<p>2-Fenil-4-(1H-pirolo-[2,3-b]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina</p>

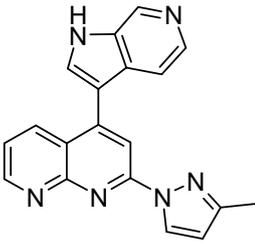
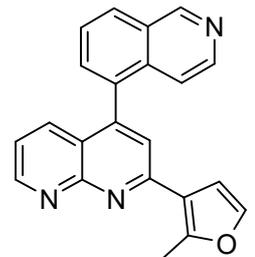
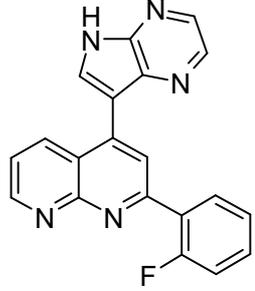
<p>Compuesto 94</p>		<p>2-(2,6-Dimetoxi-fenil)- 4-(1H-pirrol[2,3-b]- piridin-3-il)- [1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 95</p>		<p>4-(1H-Pirrol[2,3-b]- piridin-3-il)-2-(3- trifluorometil-fenil)- [1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 96</p>		<p>2-(2-Fluoro-5- trifluorometil-fenil)-4- (1H-pirrol[2,3-b]- piridin-3-il)- [1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 97</p>		<p>2-(4-Fluoro-2-metil- fenil)-4-(1H-pirrol- [2,3-b]piridin-3-il)- [1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 98</p>		<p>(2-{4-[2-(5-Cloro-2- fluoro-fenil)- [1,8]naftiridin-4-il]- [2,7]naftiridin-1-iloxi}- etil)-dietil-amina</p>

<p>Compuesto 99</p>		<p>2-(2,5-Difluoro-fenil)- 4-(8-metoxi- isoquinolin-5-il)- [1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 100</p>		<p>2-(5-Cloro-2-fluoro- fenil)-4-[1-(2- pirrolidin-1-il-etoxi)- [2,7]naftiridin-4-il]- [1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 101</p>		<p>2-Furan-2-il-4-(1H- pirrolo[2,3-c]piridin-3- il)-[1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 102</p>		<p>2-(5-Cloro-2-fluoro- fenil)-4-[8-(2- pirrolidin-1-il-etoxi)- isoquinolin-5-il]- [1,8]naftiridina</p>

<p>Compuesto 103</p>		<p>(2-{5-[2-(2,5-Difluorofenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-iloxi}-etil)-dietil-amina</p>
<p>Compuesto 104</p>		<p>4-[2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(2-dietilaminoetil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona</p>
<p>Compuesto 105</p>		<p>4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 106</p>		<p>1-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-4-metoxi-pirido[3,4-d]piridazina</p>
<p>Compuesto 107</p>		<p>4-[2-(2,5-Difluorofenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2H-[2,7]naftiridin-1-ona</p>

<p>Compuesto 108</p>		<p>2-(2-Metil-furan-3-il)- 4-(1H-pirrolo[2,3-c]- piridin-3-il)- [1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 109</p>		<p>5-[2-(2,6-Difluoro- fenil)-[1,8]naftiridin-4- il]-[2,6]naftiridin-1-il- amina</p>
<p>Compuesto 110</p>		<p>4-[2-(5-Cloro-2-fluoro- fenil)-[1,8]naftiridin-4- il]-1-(2-morfolin-4-il- etil)-1H-[1,7]naftiridin- 2-ona</p>
<p>Compuesto 111</p>		<p>4-[2-(2-Fluoro-fenil)- [1,8]naftiridin-4-il]- [1,7]naftiridina</p>
<p>Compuesto 112</p>		<p>4-[2-(5-Cloro-2-fluoro- fenil)-[1,8]naftiridin-4- il]-2-(2-morfolin-4-il- etoxi)-[1,7]naftiridina</p>

<p>Compuesto 113</p>		<p>4-[2-(2-Fluoro-fenil)- [1,8]naftiridin-4-il]- [1,7]naftiridin-8-il- amina</p>
<p>Compuesto 114</p>		<p>5-(5-Amino- [2,6]naftiridin-1-il)-7- (2-fluoro-fenil)- [1,8]naftiridin-2-il- amina</p>
<p>Compuesto 115</p>		<p>2-(2-Fluoro-fenil)-4- (4-metoxi- [2,6]naftiridin-1-il)- [1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 116</p>		<p>5-[2-(2-Fluoro-fenil)- 6-(1-metil-1H-pirazol- 4-il)-[1,8]naftiridin-4- il]-[2,6]naftiridin-1-il- amina</p>
<p>Compuesto 117</p>		<p>5-(1-Amino- isoquinolin-5-il)-7-(2- fluoro-fenil)- [1,8]naftiridin-2-il- amina</p>

<p>Compuesto 118</p>		<p>2-(3-Metil-pirazol-1-il)-4-(1H-pirrol- [2,3-c]piridin-3-il)- [1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 119</p>		<p>4-Isoquinolin-5-il-2-(2- metil-furan-3-il)- [1,8]naftiridina</p>
<p>Compuesto 120</p>		<p>2-(2-Fluoro-fenil)-4- (5H-pirrol[2,3-b]- pirazin-7-il)- [1,8]naftiridina</p>

y las sales, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5 Para evitar dudas, si el nombre químico y la estructura química de los compuestos mostrados anteriormente no se corresponden debido a un error, se considera que la estructura química define al compuesto sin ambigüedad alguna.

10 Todos los compuestos descritos genérica o explícitamente arriba, incluyendo subgrupos/realizaciones preferidas de la fórmula (I) y los compuestos 1 a 120 descritos en este documento, se denominan a partir de ahora compuestos de la (presente) invención.

15 La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención se basa, en general, en las normas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, especialmente, para compuestos orgánicos.

Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de la invención tienen siempre el siguiente significado, salvo que se indique otra cosa en la descripción o en las reivindicaciones:

20 El término «no sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente no presenta sustituyentes.

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

25 Los términos «alquilo» o «A» así como otros grupos que tienen el prefijo «alc» o «alq» a los fines de esta invención hacen referencia a radicales de hidrocarburos acíclicos saturados que pueden ser cadenas ramificadas o lineales y, preferiblemente, tienen de 1 a 10 átomos de carbono, es decir, alcanilos C₁-C₁₀. Ejemplos de radicales alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, terc-pentilo, 2- o 3-metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-

30

dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo. Es especialmente preferido el alquilo C₁-C₄. Un radial alquilo C₁-C₄ es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o *terc*-butilo.

El término «cicloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a grupos/radicales de hidrocarburos cíclicos no aromáticos saturados, que tienen de 1 a 3 anillos que contienen de 3 a 20, preferiblemente de 3 a 12, más preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono. El radical cicloalquilo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico, donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo se fusiona con un radical arilo, heteroarilo o heterociclilo como se define en este documento mediante cualquier átomo del anillo posible y deseado. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier átomo del anillo posible del radical cicloalquilo. Ejemplos de radicales cicloalquilo adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo. Son especialmente preferidos el cicloalquilo C₃-C₉ y el cicloalquilo C₄-C₈. Un radical cicloalquilo C₄-C₈ es, por ejemplo, un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

El término «heterociclilo» o «heterociclo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema mono o policíclico de 3 a 20, preferiblemente de 5 o 6 a 14 átomos del anillo que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, especialmente nitrógeno, oxígeno y/o azufre que son idénticos o diferentes. El sistema cíclico puede estar saturado, mono o poliinsaturado, aunque no puede ser aromático. En el caso de un sistema cíclico compuesto por al menos dos anillos, los anillos pueden estar fusionados, formando radicales espiro o conectados de otro modo. Estos radicales «heterociclilo» pueden estar unidos a través de cualquier átomo del anillo. El término «heterociclilo» también incluye sistemas en los que el heterociclo es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el heterociclo está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical heterociclilo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier átomo del anillo posible del radical heterociclilo. Son ejemplos de radicales «heterociclilo» adecuados pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, oxapiperacinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropirano, indolinilo, indolinilmetilo, imidazolidinilo y 2-aza-biciclo[2.2]octanilo.

El término «arilo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema de hidrocarburos aromáticos mono o policíclicos que tiene de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono. El término «arilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical arilo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier átomo del anillo posible del radical arilo. Son ejemplos adecuados de radicales «arilo» fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antraceno, aunque del mismo modo indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El arilo más preferido es el fenilo.

El término «heteroarilo» a los fines de esta invención se refiere a un radical de hidrocarburo aromático mono o policíclico de 3 a 15, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 5, 6 o 7 átomos que comprende al menos 1, cuando es apropiado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. El número de átomos de nitrógeno es preferiblemente 0, 1, 2 o 3 y el de átomos de oxígeno y azufre es independientemente 0 o 1. El término «heteroarilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical heteroarilo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier átomo del anillo posible del radical heteroarilo. Son ejemplos de «heteroarilo» adecuados acridinilo, benzodioxinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isobencilfuranilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tiofenilo, triazinilo y triazolilo.

A los fines de la presente invención, los términos «alquilcicloalquilo», «cicloalquilalquilo», «alquilheterociclilo», «heterocicilalquilo», «alquilarilo», «arilalquilo», «alquilheteroarilo» y «heteroarilalquilo» significa que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo son cada uno como se define anteriormente y el radical cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está unido a los compuestos de fórmula general a través de un radical alquilo, preferiblemente el radical alquilo C₁-C₈, más preferiblemente, el radical alquilo C₁-C₄.

El término «alquiloxi» o «alcoxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical alquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo

de oxígeno. Son ejemplos metoxi, etoxi y n-propiloxi, propoxi e isopropoxi. Se prefiere el «alquiloxi C₁-C₄» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

5 El término «cicloalquiloxi» o «cicloalcoxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical cicloalquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplo ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Se prefiere el «cicloalquiloxi C₃-C₉» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

10 El término «heterociciloxi» a los fines de esta invención se refiere a un radical heterocicilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirrolidiniloxi, tiapirrolidiniloxi, piperidiniloxi y piperaziniloxi.

15 El término «ariloxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical arilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos feniloxi, 2-naftiloxi, 1-naftiloxi, bifeniloxi e indaniloxi. Se prefiere feniloxi.

20 El término «heteroariloxi» a los fines de esta invención se refiere a un radical heteroarilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirroliloxi, tieniloxi, furiloxi, imidazoliloxi y tiazoliloxi.

El término «carbonilo» o «resto carbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo -C(O)-. El término «alquilcarbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-C(O)-», donde el alquilo es como se define en este documento.

25 El término «alcoxicarbonilo» o «alquiloxicarbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-O-C(O)-», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «alcoxialquilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-O-alquil-», donde el alquilo es como se define en este documento.

30 El término «haloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo alquilo como se define en este documento que comprende al menos un sustituyente del átomo de carbono con al menos un halógeno como se define en este documento.

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

40 El término «hidroxilo» o «hidroxi» significa un grupo OH.

45 El término «composición», como en composición farmacéutica, a los fines de esta invención pretende abarcar un producto que comprende el principio (o principios) activo y el principio (o principios) inerte que constituye el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición obtenida mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los términos «administración de» y «administrar» un compuesto deben entenderse como proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que lo necesite.

55 Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» se refiere a cualquier cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, por ejemplo, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.

60 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, bien como una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquier de los

átomos de carbono. Por consiguiente, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier proporción de mezcla deseada de los estereoisómeros.

5 Así, por ejemplo, los compuestos de la invención, que tienen uno o más centros de quiralidad y que aparecen como mezclas de racematos o diastereómeros, pueden fraccionarse mediante métodos conocidos *per se* en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede realizarse mediante separación en columna en fases quirales o no quirales o mediante la recristalización a partir de un solvente ópticamente activo opcional, con el uso de un ácido o base ópticamente activo o mediante la derivatización con un reactivo ópticamente activo, como por ejemplo, un alcohol ópticamente activo y la posterior eliminación del radical.

10 Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de enlace doble como isómeros E o Z «puros» o en forma de mezclas de estos isómeros de enlace doble.

15 Cuando sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, como tautómeros cetoenol.

Además, se sabe que las sustancias químicas se convierten en sus metabolitos en el organismo donde pueden mostrar del mismo modo apropiado el efecto biológico deseado, en ocasiones incluso de forma más pronunciada.

20 Cualquier compuesto biológicamente activo que sufra una conversión *in vivo* por efecto del metabolismo a partir de cualquiera de los compuestos de la invención es un metabolito.

25 Los compuestos de la invención pueden, si tienen un grupo suficientemente básico, como por ejemplo, una amina secundaria o terciaria, convertirse en sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se forman preferiblemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfoacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido racémico, ácido málico, ácido embónico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido taurocólico, ácido glutárico, ácido esteárico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales que se forman son, entre otras, clorhidratos, cloruros, bromhidratos, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, metanosulfonatos, tosيلات, carbonatos, bicarbonatos, formatos, acetatos, sulfoacetatos, triflatos, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, embonatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutaratos, estearatos, aspartatos y glutamatos. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención puede ser, además, múltiple integral o no integral de una.

35 Los compuestos de la invención pueden, si contienen un grupo suficientemente ácido, como por ejemplo, el grupo carboxi, ácido sulfónico, ácido fosfórico o un grupo fenólico, convertirse con bases inorgánicas y orgánicas en sus sales fisiológicamente toleradas. Ejemplos de bases inorgánicas adecuadas son amonio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, y de bases orgánicas son etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, *t*-butilamina, *t*-octilamina, deshidroabietilamina, ciclohexilamina, dibenciletilendiamina y lisina. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención pueden ser, además, múltiple integral o no integral de una.

45 Así mismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de sus solvatos y, en especial, sus hidratos que pueden obtenerse por ejemplo, mediante cristalización a partir de un solvente o de una solución acuosa. Además, es posible que uno, dos, tres o cualquier cantidad de solvato o moléculas de agua se combinen con los compuestos de la invención para proporcionar solvatos e hidratos.

50 Mediante el término «solvato» se hace referencia a un hidrato, alcoholato u otro solvato de cristalización.

Es sabido que las sustancias químicas forman sólidos que se encuentran en diferentes estados y que se denominan formas polimórficas o modificaciones. Las diversas modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir en gran medida en sus propiedades físicas. Los compuestos de la invención pueden existir en diversas formas polimórficas y determinadas modificaciones pueden, además, ser metaestables. Todas estas formas polimórficas de los compuestos se considerarán como pertenecientes a la invención.

60 Los compuestos de la invención sorprendentemente se caracterizan por una inhibición potente y/o selectiva de proteínas que consumen ATP, preferiblemente tirosina quinasas y serina/treonina quinasas, más preferiblemente TGF-beta, RON, TAK1, CHK2, PDK1, Met, PKD1, MINK1, SAPK2-alfa, SAPK2-beta, MKK1, GCK, HER4, ALK1, ALK2, ALK4, ALK5 y TbR de tipo II. Es más preferible inhibir las serina/treonina quinasas. Las quinasas más preferibles que se desea inhibir son el receptor quinasa de TGF-beta, RON, TAK1, PKD1, MINK1, SAPK2-alfa, SAPK2-beta y/o CHK2, muy preferiblemente el receptor quinasa de TGF-beta.

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

Los compuestos de la invención que son inhibidores de proteínas que consumen ATP generalmente tienen una constante de inhibición IC_{50} de menos de aproximadamente $10 \mu M$ y, preferiblemente, de menos de aproximadamente $1 \mu M$.

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

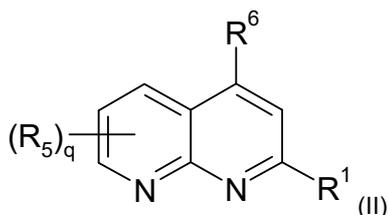
Como se describe en este documento, estas vías de señalización son relevantes para diversas enfermedades. En consecuencia, los compuestos según la invención son útiles en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que dependen de dichas vías de señalización mediante la interacción con una o más de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

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un compuesto de la invención para su uso en la inhibición de proteínas que consumen ATP, preferiblemente el receptor quinasa de TGF-beta, RON, TAK1, PKD1, MINK1, SAPK2-alfa, SAPK2-beta y/o CHK2.

Los términos «inhibición y/o retraso» hacen referencia a los fines de la presente invención a lo siguiente: «inhibición y/o retraso parciales o completos». En este caso, están dentro del conocimiento especializado del experto medio en la materia medir y determinar dicha inhibición y/o retraso mediante los métodos normales de medición y determinación. Por tanto, una inhibición y/o retraso parciales, por ejemplo, puede medirse y determinarse en relación con una inhibición y/o retraso completos.

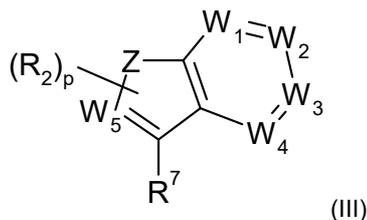
Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un proceso para la preparación de un compuesto de la invención, que comprende las etapas de:

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



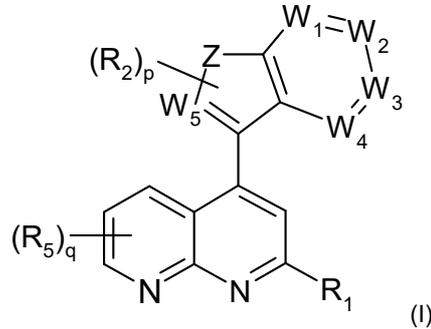
donde
 R^6 indica Hal o $B(OH)_2$, y
 R^1 , R^5 , q y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

con un compuesto de fórmula (III)



donde
 R^7 indica Hal, ácido borónico o un éster de ácido borónico, y

R², p, Z, W₁, W₂, W₃, W₄, W₅ y Hal tienen el significado que se define anteriormente,
para obtener el compuesto de fórmula (I)

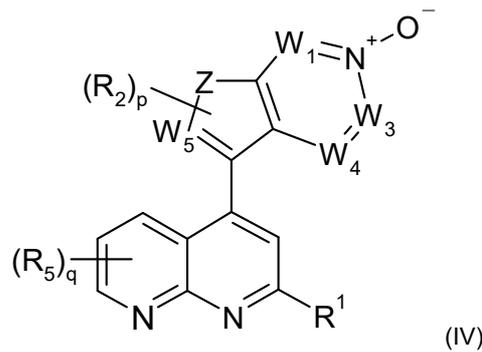


5

donde
R¹, R², R⁵, p, q, Z, W₁, W₂, W₃, W₄ y W₅ tienen el significado que se define anteriormente,

10 o

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

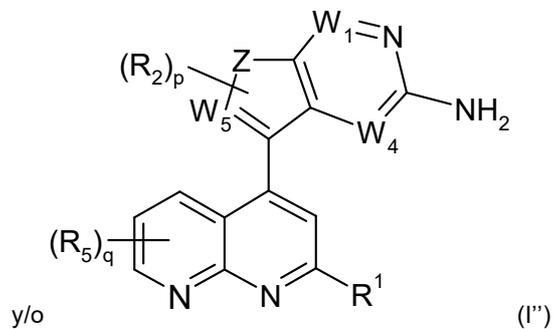
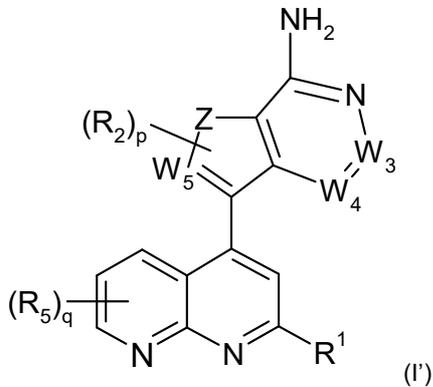


15

donde
R¹, R², R⁵, p, q, Z, W₁, W₃, W₄ y W₅ tienen el significado que se define anteriormente,

20 con cloruro de alquil o arilsulfonilo, como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo, piridina o alquilpi-
ridina y una alquilamina primaria, como etanolamina, propilamina o butilamina,

para obtener el compuesto de fórmula (I') y/o (I'')



25

donde

R¹, R², R⁵, p, q, Z, W₁, W₃, W₄ y W₅ tienen el significado que se define anteriormente y para la fórmula (I') W₁ es CR³ con R³ siendo NYY e Y siendo H y W₂ es N y para la fórmula (I'') W₃ es CR³ con R³ siendo NYY e Y siendo H y W₂ es N,

5 y opcionalmente

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

10 Algunos productos sin procesar se sometieron a cromatografía convencional usando mezclas de solventes que contenían metanol, etanol, isopropanol, n-hexano, ciclohexano, diclorometano, n-heptano o éter de petróleo, respectivamente.

15 Para una descripción más detallada de los procesos de fabricación, consulte también los ejemplos y la descripción general que aparece a continuación de las condiciones preferidas.

También puede obtenerse una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto de la invención aislando y/o tratando el compuesto de la invención obtenido mediante la reacción descrita con un ácido o una base.

20 Los compuestos de la invención y también los materiales de partida para su preparación se preparan mediante métodos como los descritos en los ejemplos o mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo, en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan en este documento con mayor detalle.

30 Los materiales de partida para el proceso reivindicado también pueden, si se desea, obtenerse *in situ*, sin aislarlas a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de la invención. Por otro lado, es posible realizar la reacción por pasos.

35 Preferiblemente, la reacción de los compuestos tiene lugar en presencia de un solvente adecuado, que preferiblemente es inerte en las condiciones respectivas de reacción. Son ejemplos de solventes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o *tert*-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetilico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidinona (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes o mezclas con agua. En general, se prefieren los solventes polares. Son ejemplos de solventes polares adecuados los hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Las amidas son las más preferidas, especialmente la dimetilformamida (DMF).

45 Como se estableció previamente, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -100 °C y 300 °C, dependiendo de la etapa de la reacción y de las condiciones utilizadas.

50 Los tiempos de reacción están generalmente dentro del intervalo de algunos minutos a varios días, dependiendo de la reactividad de los respectivos compuestos y de las respectivas condiciones de reacción. Los tiempos de reacción adecuados se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, monitorizando la reacción. En función de las temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción adecuados generalmente están dentro del intervalo comprendido entre 10 min y 48 h.

55 Una base de un compuesto de la invención puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en, preferiblemente, un solvente inerte como el etanol, seguido de evaporación. Los ácidos adecuados para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico; otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, carboxílico aromático o heterocíclico monobásico o polibásico, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantanocarboxílico, ácido

p-toluenosulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido palmítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naftaleno-mono y disulfónicos o ácido laurilsulfúrico.

5 Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, para aislar y/o purificar los compuestos de la invención.

10 Por otro lado, los compuestos de la invención pueden convertirse en las correspondientes sales metálicas, en especial, en sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, usando bases (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio). Las sales adecuadas son además sales de amonio sustituidas, por ejemplo, las sales dimetil, dietil y diisopropilamonio, sales monoetanol, dietanol y diisopropanolamonio, sales ciclohexilo y dicitclohexilamonio, sales dibenciletilendiamonio, además, por ejemplo, de sales con arginina o lisina.

15 Si se desea, las bases libres de los compuestos de la invención pueden liberarse de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio, siempre que la molécula no presente otros grupos ácidos. En los casos en que los compuestos de la invención tengan grupos ácidos libres, la formación de sales puede conseguirse, asimismo, mediante el tratamiento con bases. Las bases adecuadas son hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

20 Cada paso de la reacción descrita en este documento puede ir seguido opcionalmente de uno o más procedimientos de desarrollo y/o procedimientos de aislamiento. En la materia se conocen dichos procedimientos adecuados, por ejemplo, a partir de trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Métodos de química orgánica), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. Entre los ejemplos de estos procedimientos se incluyen, pero sin limitaciones, evaporación de un solvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía por HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado al vacío y/o a temperatura elevada.

30 Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención.

35 Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir del grupo compuesto por: «cáncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores originados en el cerebro y/o el sistema nervioso y/o las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer renal, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores del tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores hepáticos, tumores de cabeza, tumores de cuello, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, timoma, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcítico, carcinomas bronquiales, cáncer de mama, carcinomas de mama, cáncer intestinal, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto, tumores ginecológicos, tumores de ovario/tumores ováricos, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, carcinomas de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, carcinoma de cuerpo uterino, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de vejiga, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma epitelial escamoso, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia monocítica, leucemias crónicas, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática crónica, leucemias agudas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfática aguda, linfomas, enfermedades oftalmológicas, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, rechazo de trasplante, crecimiento metastásico, fibrosis, restenosis, infección por VIH, aterosclerosis, inflamación y trastornos de la curación de heridas, angiogénesis, sistema cardiovascular, hueso, SNC y/o SNP». Se pretende que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones mencionadas anteriormente. También se pretende que comprenda un método de tratamiento correspondiente que suponga la administración de al menos un compuesto de la invención a un paciente que lo necesite.

60 Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o más principios activos adicionales (fármacos) en el tratamiento, prevención, supresión o mejoría de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la invención o los otros fármacos son útiles. Normalmente, la combinación de los fármacos es más segura o eficaz que cada fármaco por separado, o la combinación es más segura o eficaz que lo que podría esperarse en función de las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos fármacos adicionales pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad utilizada normalmente de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se usa de forma simultánea con uno o más fármacos adicionales,

se prefiere un producto de combinación que contenga estos fármacos adicionales y el compuesto de la invención. Sin embargo, la politerapia también incluye tratamientos en los que el compuesto de la invención y uno o más fármacos adicionales se administran en diferentes pautas solapadas. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, el compuesto de la presente invención, el otro principio activo o ambos, puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usa cada uno por separado. Por consiguiente, entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos adicionales además del compuesto de la invención.

Entre los ejemplos de otros principios activos (fármacos) que pueden administrarse en combinación con un compuesto de la invención y administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica se incluyen, pero sin limitaciones, las clases de compuestos y compuestos específicos enumerados en la tabla 1:

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procabazina Altretamina Fosfato de estramustina Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Orniplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (AeternaZentaris) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluorouracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicofomicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilicidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecán (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecano (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma-Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Desoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Bleomicina, sulfato (Blenoxan) Bleomicina, ácido Bleomicina A

ES 2 792 799 T3

	Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de la aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-triclorhidrato (Eli Lilly) Biricodar-dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasas/ inhibidores de la ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas	Virulicina (Lorus Therapeutics)	Revimida (Celgene)

ES 2 792 799 T3

del TNF-alfa	CDC-394 (Celgene)	
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia con dexosomas (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Diestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprólido Goserelina Leuporelina Cetrorelix Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafrina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Diferentes agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK,	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de la síntesis

Aventis)	de ARN, Dong-A)
CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical)	Tirapazamina (agente reductor, SRI International)
P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)	N-Acetilcisteína (agente reductor, Zambon)
CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)	R-Flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore)
GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)
Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Apton)	Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina-D, Leo)
Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)
PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)	Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
Tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences)	Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)
Histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim)	Indisulam (estimulante de p53, Eisai)
Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)
Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)	Rituximab (anticuerpo anti-CD20, Genentech)
SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (anticuerpo anti-CD33, Wyeth Ayerst)
CCI-779 (inhibidor de la quinasa mTOR, Wyeth)	PG2 (potenciador de hematopoyesis, Pharmagenesis)
Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (irrigación oral de triclosano, Endo)
CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)
AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	SN-4071 (fármaco para el sarcoma, Signature BioScience)
WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Wilex)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (potenciador de la apoptosis, Procyon)
Bortezomib (inhibidor de proteosomas, Millennium)	Doranidazole (potenciador de la apoptosis, Pola)
SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik)	Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)
PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (potenciador de la apoptosis, MAXIA)
Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)	Apomina (potenciador de la apoptosis, ILEX Oncology)
Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)	Urocidina (potenciador de la apoptosis, Bioniche)
CDA-II (potenciador de la apoptosis, Everlife)	Ro-31-7453 (potenciador de la apoptosis, La Roche)
SDX-101 (potenciador de la apoptosis, Salmedix)	Brostalicina (potenciador de la apoptosis, Pharmacia)
Ceflatonina (potenciador de la apoptosis, ChemGenex)	

En una realización preferida se administra un compuesto de la invención en combinación con uno o más fármacos antineoplásicos conocidos, como los siguientes: moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores de retinoides, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteintransferasa, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la angiogénesis. Los compuestos de la presente invención son particularmente idóneos para su administración al mismo tiempo que la radioterapia.

Los compuestos de la invención están especialmente bien adaptados para la administración en combinación con radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición de VEGF en combinación con radioterapia son conocidos por el experto en la materia (WO 00/61186).

5 El término «moduladores de receptores de estrógenos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión del estrógeno a los receptores de estrógenos (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de los receptores de estrógenos tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fluestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetil-propanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646.

10 El término «moduladores de receptores de andrógenos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos a los receptores de andrógenos (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores de andrógenos finasterida y otros inhibidores de la 5-alfa-reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

15 El término «moduladores de receptores de retinoides» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides a los receptores de retinoides (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores de retinoides bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, alfa-difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

20 El término «citotóxicos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que desencadenan principalmente la muerte celular mediante acción directa sobre las funciones celulares o que interfieren o inhiben la miosis celular, como agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtúbulos e inhibidores de la topoisomerasa. Son ejemplos no limitantes de citotóxicos tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosílato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-aminodicloro(2-metilpiridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis-[diamina(cloro)platino(II)], diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desaminio-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (documento WO 00/50032).

35 Son ejemplos no limitantes de inhibidores de microtúbulos paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isotionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

40 Son ejemplos no limitantes de inhibidores de la topoisomerasa topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-k]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo-[de]-pirano-[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNP11100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxietilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxan-ten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y di-mesna.

55 Son ejemplos no limitantes de agentes antiproliferativos los oligonucleótidos ARN complementario y ADN complementario, como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexida, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiacin-6-il(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diaza-tetraciclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético,

swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído-tiosemicarbazona.

5 El término «agentes antiproliferativos» también comprende anticuerpos monoclonales frente a factores de crecimiento no enumerados como «inhibidores de la angiogénesis», como trastuzumab, así como agentes supresores de tumores, como p53.

10 En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, en el que dicho medicamento comprende al menos un principio farmacológicamente activo (fármaco) adicional.

En una realización preferida, al menos un principio farmacológicamente activo es una sustancia como se describe en este documento.

15 En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos un principio farmacológicamente activo adicional.

20 En una realización preferida, al menos un principio farmacológicamente activo es una sustancia como se describe en este documento.

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

25 En una realización preferida, la composición farmacéutica contiene al menos un compuesto adicional seleccionado a partir del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o principio farmacéuticamente activo adicional distinto a los compuestos de la invención.

30 En otro aspecto de la invención se describe una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, al menos un principio farmacológicamente activo distinto a los compuestos de la invención que se describen en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la producción de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos según la invención y uno o más compuestos seleccionados a partir del grupo compuesto por excipientes, agentes auxiliares, adyuvantes, diluyentes y vehículos sólidos, líquidos o semilíquidos, y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma farmacéutica adecuada.

40 En otro aspecto de la invención se proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y/o al menos una composición farmacéutica como se describe en este documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo distinto a los compuestos de la invención.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que logre la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concurrente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral. Es especialmente preferida la administración por vía oral.

50 Entre las formas farmacéuticas adecuadas se incluyen, pero sin limitaciones, cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidos, polvos, gránulos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhaladores, inyecciones, cataplasmas, geles, esparadrapos, colirios, solución, jarabes, aerosoles, suspensión o emulsión, que pueden producirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe a continuación:

55 Comprimidos: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares, comprimir dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa) con granulación opcional de parte de la mezcla antes de la compresión.

60 Cápsulas: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente, granular el polvo, rellenar las cápsulas abiertas con el polvo/granulado y cerrar dichas cápsulas.

Semisólidos (pomadas, geles y cremas): disolver/dispersar el principio o principios activos en un vehículo acuoso o graso; mezclar posteriormente la fase acuosa/grasa con la fase grasa/acuosa complementaria y homogeneizar (solo las cremas).

Supositorios (por vía rectal y vaginal): disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo licuado mediante calor (vía rectal: el vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es una solución calentada de un agente gelificante), vaciar dicha mezcla dentro de los moldes para supositorios, endurecer por calor y extraer los supositorios de los moldes.

Aerosoles: dispersar/disolver el principio o principios activos en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un nebulizador.

En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparados farmacéuticos comprenden las etapas de procesamiento en medios mecánicos adecuados conocidos en la técnica que transfieren uno o más compuestos de la invención en una forma farmacéutica adecuada para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más compuestos de la invención a esta forma farmacéutica comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados a partir del grupo compuesto por vehículos, excipientes, agentes auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención. Entre las etapas adecuadas de procesamiento se incluyen, pero sin limitaciones, combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los medios mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la técnica a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5.^a Edición. A este respecto, los principios activos son, preferiblemente, al menos un compuesto de la invención y uno o más compuestos adicionales distintos a los compuestos de la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferiblemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención, que se describen en este documento.

Especialmente adecuados para el uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, zumos o gotas; adecuados para el uso rectal son los supositorios; adecuadas para el uso parenteral son las soluciones, preferiblemente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; y adecuadas para el uso tópico son las pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

Son excipientes adecuados las sustancias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos de la invención, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles de alquileno, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), preparados de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cálcico de hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, como los almidones mencionados anteriormente y también almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido alginico o una sal del mismo, como alginato de sodio. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato de calcio y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados que, si se desea, sean resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, lacas en solución y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Para obtener recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma farmacéutica que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve como resistencia a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se usan diversos materiales para estas capas o revestimientos entéricos, entre estos materiales se incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca shellac, alcohol acetilo, soluciones de preparados adecuados de celulosa, como ftalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las grageas recubiertas, por ejemplo, para su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las sustancias vehículo adecuadas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para la administración enteral (p. ej., oral) o parenteral, o para la aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos, como por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, para administración enteral se usan comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios; para administración parenteral

se usan soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; y para aplicación tópica se usan pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparados para inyección.

5 Los preparados indicados pueden esterilizarse y/o pueden contener excipientes, como agentes lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales que afectan a la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. También pueden contener, si se desea, uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.

10 Entre otros preparados farmacéuticos que pueden usarse por vía oral se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificador, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferiblemente se disuelven o resuspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

15 Entre las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral se incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

25 Entre las formulaciones adecuadas para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales y soluciones alcalinas hidrosolubles. Además, pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos, como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen aceites grasos, por ejemplo, el aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol-400 (los compuestos son solubles en PEG-400).

30 Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, como por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

35 Para su administración mediante inhalación es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gases propulsores (por ejemplo, CO₂ o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso, pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables como, por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

40 Entre los preparados farmacéuticos posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos por una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorios. Las bases para supositorios adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los compuestos activos con una base. Entre los posibles materiales base se incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafinados.

45 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas adecuadas, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

50 Los preparados farmacéuticos pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a cualquier cantidad

que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la invención es conocida para el experto en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos de la invención y los principios activos adicionales generalmente se administran de manera análoga a los preparados comerciales. Normalmente, las dosis adecuadas que son terapéuticamente eficaces están dentro del intervalo de entre 0,0005 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 0,005 mg y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 mg y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal.

Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis preferidas de un compuesto dado mediante diversos medios. Un sistema preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

Para los fines de la presente invención, se considera que están incluidas todas las especies de mamíferos. En una realización preferida, dichos mamíferos se seleccionan a partir del grupo compuesto por «primate, humano, roedor, equino, bovino, canino, felino, animales domésticos, ganado, mascotas, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, poni, burro, mula, liebre, conejo, gato, perro, cobaya, hámster, rata y ratón». Más preferiblemente, estos mamíferos son humanos. Los modelos animales son de interés para los investigadores experimentales, ya que proporcionan un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

La dosis específica para el paciente individual depende, sin embargo, de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, tipo de dieta, tiempo y vía de administración, tasa de excreción, tipo de administración y presentación que se va a administrar, combinación farmacéutica y gravedad del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis eficaz terapéutica específica para el paciente individual puede determinarse fácilmente mediante experimentación de rutina, por ejemplo, por el médico o facultativo que recomienda o es responsable del tratamiento terapéutico.

En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos en cuestión puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de las células con el compuesto en cuestión a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente como para que los principios activos muestren una reacción relevante, por lo general entre aproximadamente una hora y una semana. Para el análisis *in vitro* pueden usarse cultivos de células procedentes de una muestra de biopsia.

Incluso sin más detalles, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, «proceso convencional» significa que, si es necesario, se elimina el solvente, si es necesario, se añade agua y, si es necesario, se ajusta el pH entre 2 y 10; dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución de NaHCO₃ saturado, si se desea con agua y solución de NaCl saturado, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice mediante HPLC preparativa y/o cristalización. Si se desea, los compuestos purificados se liofilizan.

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

HPLC/EM (condiciones A):
 columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 × 4,6 mm²
 gradiente: A:B = 96:4 a 0:100
 caudal: 2,4 ml/min
 eluyente A: agua + 0,05 % de ácido fórmico
 eluyente B: acetonitrilo + 0,04 % de ácido fórmico
 longitud de onda: 220 nm
 espectroscopía de masas: modo positivo

HPLC/EM (condiciones B):
 columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 100 × 3 mm²

gradiente: A:B = 99:1 to 0:100
 caudal: 2,0 ml/min
 eluyente A: agua + 0,05 % de ácido fórmico
 eluyente B: acetonitrilo + 0,04 % de ácido fórmico
 longitud de onda: 220 nm
 espectroscopía de masas: modo positivo

Espectrometría de masas (EM): ESI (ionización por electropulverización) (M+H)⁺

Lista de abreviaturas y acrónimos:

AcOH: ácido acético; anh: anhídrido; atm: atmósfera(s); BOC: *tert*-butoxicarbonilo; CDI: 1,1'-carbonildiimidazol; conc.: concentrado; d: día(s); desc.: descomposición; DIAD: diisopropilazodicarboxilato; DMAC: NN-dimetilacetamida; DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona; DMF: NN-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforil-azida; EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol (100 %); Et₂O: éter dietílico; Et₃H: trietilamina; h: hora(s); MeOH: metanol; éter pet.: éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60 °C); PPh₃ trifenilfosfina; temp.: temperatura; THF: tetrahidrofurano; TFA: ácido trifluoroacético; Tf: trifluorometano-sulfonylo.

La invención se explica con más detalles mediante los ejemplos siguientes sin que, no obstante, se vea restringida por los mismos.

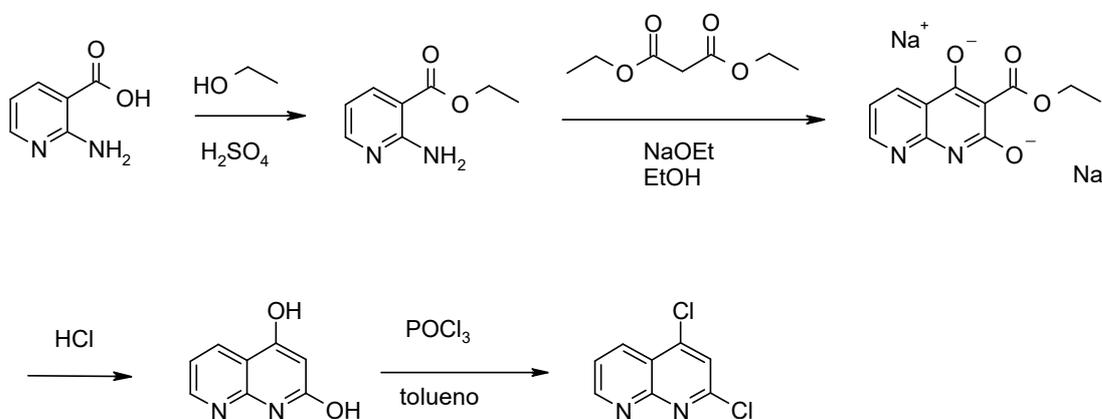
Ejemplos

I. Síntesis de compuestos seleccionados de la invención

Se sintetizaron y caracterizaron los siguientes compuestos. No obstante, se encuentra en el conocimiento de un experto en la materia preparar y caracterizar estos compuestos de forma diferente.

I.1 Síntesis de compuestos intermedios de [1,8]naftiridina

Ejemplo 1: Síntesis de 2,4-dicloro-[1,8]naftiridina



1. Una pasta de 4,90 kg (34,5 mol) de ácido 2-aminonicotínico en 50 l de etanol se trató con 5,67 l (106 mol) de ácido sulfúrico (98 %). La mezcla de reacción se agitó durante 60 horas a 79 °C. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 40 °C y el etanol se eliminó mediante destilación al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de 45 kg de hielo y 55 l de agua. A continuación, se añadieron lentamente 13 l de solución acuosa de hidróxido de sodio (32 % en peso) con agitación y enfriamiento externo hasta alcanzar un pH de 7. El precipitado se eliminó mediante filtró y se lavó con agua. El residuo se recogió con agua, se agitó durante 1 hora y se filtró. El residuo se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el éster etílico del ácido 2-amino-nicotínico como cristales incoloros; HPLC/EM: 0,99 min, [M+H] 167. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 8,22 (dd, J=4,7, 2,0; 1H), 8,07 (dd, J=7,8, 1,9, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,64 (dd, J=7,8, 4,7, 1H), 4,29 (c, J=7,1, 2H), 1,32 (t, J=7,1, 3H).

2. Se diluyeron 15,2 l (39,7 mol) de una solución de etilato de sodio en etanol (20 % en peso) con 50 l de etanol. A continuación, se añadieron 3,03 l (19,9 mol) de dietilmalonato y la solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3,30 kg (19,9 mol) de éster etílico del ácido 2-amino-nicotínico. La mezcla se calentó hasta 85 °C y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 65 horas. La mezcla

de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El precipitado resultante se eliminó mediante filtración y se secó al vacío para obtener la sal disódica del éster etílico del ácido 2,4-dihidroxi-[1,8]naftiridin-3-carboxílico como cristales de color marrón claro; HPLC/EM: 1,63 min, [M+H] 235.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 8,31 (dd, J=4,6, 1,8, 1H), 8,16 (dd, J=7,6, 1,8, 1H), 6,97 (dd, J=7,5, 4,8, 1H), 4,09 (c, J=7,1, 2H), 1,21 (t, J=7,1, 3H).

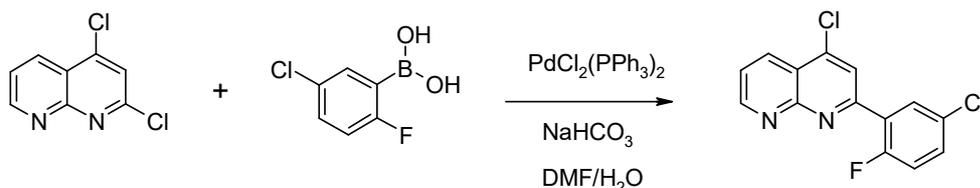
3. Una pasta de 2,23 kg (8,01 mol) de sal disódica del éster etílico del ácido 2,4-dihidroxi-[1,8]naftiridin-3-carboxílico en 17 l de ácido clorhídrico acuoso (27 % en peso) se agitó durante 16 horas a 72 °C. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se diluyó con 60 l de agua y se enfrió hasta 8 °C. A esta temperatura se añadieron 14,9 kg de solución acuosa de hidróxido de sodio (32 % en peso) hasta alcanzar un pH de 5,0 y la pasta resultante se agitó durante 16 horas a 5 °C. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener [1,8]naftiridin-2,4-diol como cristales incoloros; HPLC/EM: 1,12 min, [M+H] 153.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 11,61 (sa, 2H), 8,52 (dd, J=4,7, 1,8, 1H), 8,15 (dd, J=7,8, 1,8, 1H), 7,22 (dd, J=7,9, 4,7, 1H), 5,79 (s, 1H).

4. Una pasta de 3,24 g (20,0 mmol) de [1,8]naftiridin-2,4-diol en 28 ml de tolueno se trató con 5,51 ml (60,0 mmol) de oxiclورو de fósforo y se agitó a 100 °C durante 4 horas. La solución en dos fases resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió hielo. A continuación, se añadieron 15 ml de hidróxido de sodio acuoso (50 % en peso) lentamente hasta alcanzar un pH básico, mientras que la temperatura se mantuvo por debajo de 20 °C añadiendo más hielo. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó y se secó al vacío hasta obtener 2,4-dicloro-[1,8]naftiridina como cristales ligeramente amarillos; HPLC/EM: 1,82 min, [M+H] 199.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,18 (dd, J=4,3, 1,9, 1H), 8,59 (dd, J=8,4, 1,9, 1H), 7,63 (m, 2H).

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



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

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

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

4-Cloro-2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,30 min, [M+H] 259

4-Cloro-2-(4-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,29 min, [M+H] 259

4-Cloro-2-(3-cloro-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,44 min, [M+H] 275

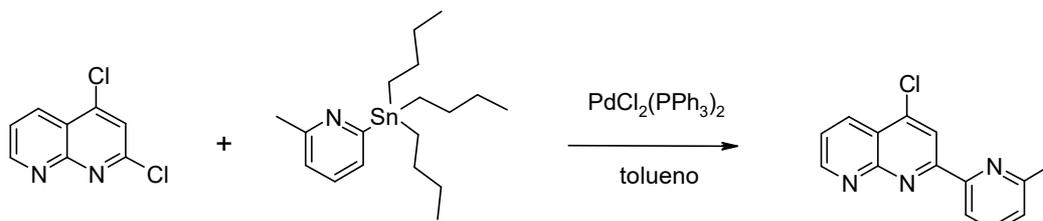
4-Cloro-2-(3-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,49 min, [M+H] 309

4-Cloro-2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,52 min, [M+H] 327

4-Cloro-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,45 min, [M+H] 295

4-Cloro-2-(2,5-difluoro-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,31 min, [M+H] 277

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

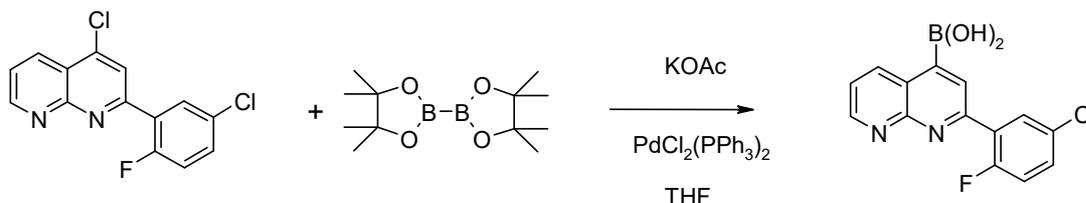


Una solución de 1,69 g (8,47 mmol) de 2,4-dicloro-[1,8]naftiridina y 3,24 g (8,47 mmol) de 6-metil-2-(tributylestannil)-piridina en 8,5 ml de tolueno se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 178 mg (0,254 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla se agitó durante 16 h a 80 °C y, a continuación,

se enfrió hasta 0 °C en un baño con hielo. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con tolueno y éter de petróleo enfriados en hielo y se secó al vacío. Esto permitió obtener 4-cloro-2-(6-metilpiridin-2-il)-[1,8]naftiridina como agujas afieltradas de color gris; HPLC-EM: 2,25 min, [M+H] 256.

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

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



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

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

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

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

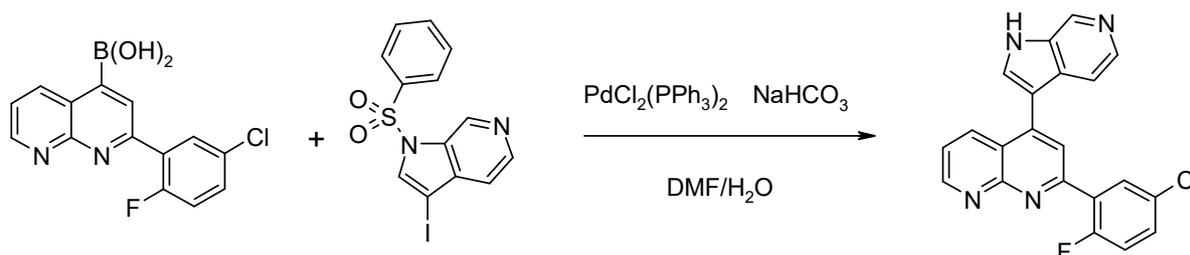
Ácido 2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico; HPLC-EM: [M+H] 337

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

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

I.2 Síntesis de compuestos finales

Ejemplo 5: Síntesis del compuesto 1



Una pasta de 363 mg (1,20 mmol) de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico, 384 mg (1,00 mmol) de 1-bencenosulfonil-3-yodo-1H-pirrol[2,3-c]piridina (síntesis descrita en el documento WO2006/052568) y 111 mg (1,32 mmol) de bicarbonato de sodio en 2 ml de DMF y 1 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 41 mg (0,05 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a 90 °C. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el formato de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina como cristales incoloros; HPLC-EM: 1,57 min, [M+H] 375.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 12,39 (s, 1H), 9,20 (dd, J=4,1, 1,9, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,63 (dd, J=8,4, 1,9, 1H), 8,25 (d, J=5,5, 1H), 8,22 (m, 3H), 8,14 (d, J=2,2, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,60 (d, J=5,5, 1H), 7,53 (dd, J=10,8, 8,9, 1H).

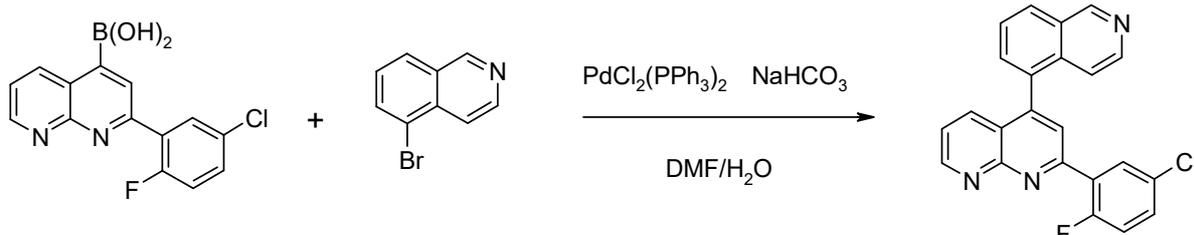
El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga:

Compuesto 3; HPLC-EM: 1,58 min, [M+H] 409.

Compuesto 93

Compuesto 94
 Compuesto 95
 Compuesto 96
 Compuesto 97
 5 Compuesto 101
 Compuesto 105
 Compuesto 108
 Compuesto 120

10 **Ejemplo 6:** Síntesis del compuesto 2



Una pasta de 151 mg (0,50 mmol) de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico, 84,9 mg (0,40 mmol) de 5-bromoisoquinolina y 44,4 mg (0,53 mmol) de bicarbonato de sodio en 2 ml de DMF y 1 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 16,3 mg (0,02 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 80 °C. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-isoquinolin-5-il-[1,8]naftiridina como cristales incoloros: HPLC/EM: 2,10 min, [M+H] 386.

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,50 (s, 1H), 9,19 (dd, J=4,0, 1,8, 1H), 8,42 (d, J=5,9, 1H), 8,38 (d, J=8,0, 1H), 8,23 (dd, J=6,6, 2,7, 1H), 8,07 (d, J=1,7, 1H), 7,95 (dd, J=6,9, 1,0, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,82 (dd, J=8,3, 1,7, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (dd, J=8,3, 4,1, 1H), 7,49 (dd, J=10,7, 8,9, 1H), 7,26 (d, J=6,0, 1H).

25 El compuesto 19 se sintetizó de forma análoga; HPLC-EM: 1,87 min, [M+H] 352.

Usando 1-cloro-[2,6]naftiridina, se sintetizaron los siguientes compuestos de forma análoga:

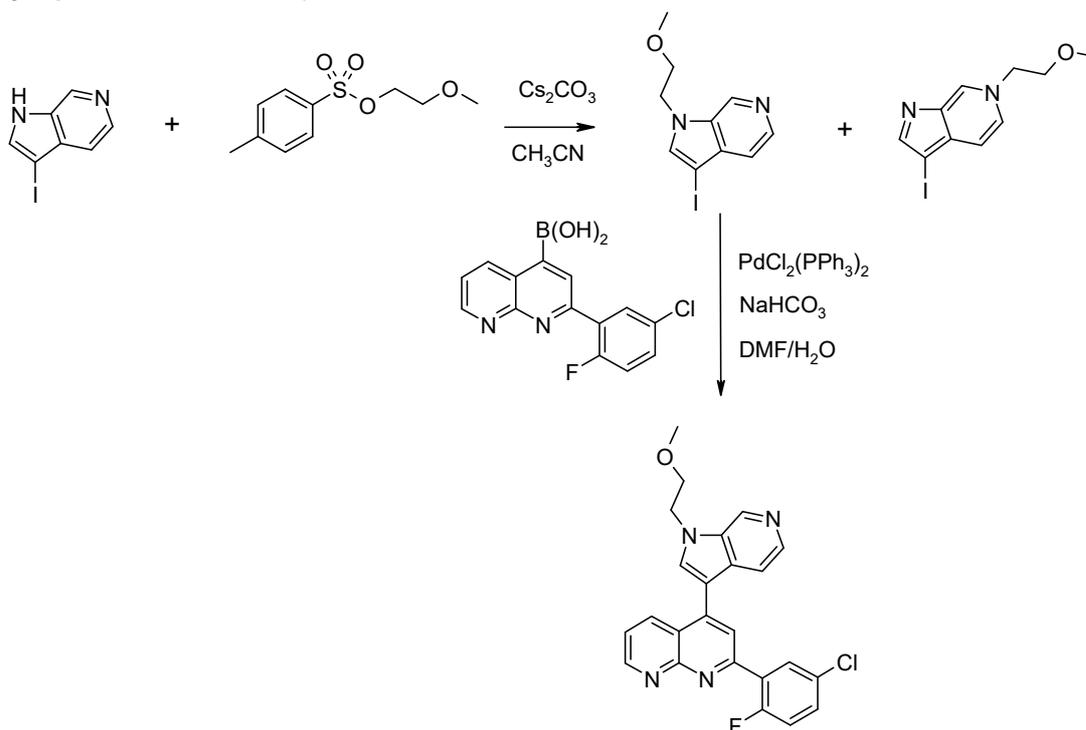
Compuesto 7; HPLC-EM: 1,54 min, [M+H] 350
 Compuesto 23; HPLC-EM: 1,93 min, [M+H] 353
 30 Compuesto 35; HPLC-EM: 2,03 min, [M+H] 387

Usando 3-bromo-furo[2,3-c]piridina (síntesis descrita en S. Shiotani y cols. J. Heterocycl. Chem. 21, 725 [1984]), se sintetizó el compuesto 12 de forma análoga; HPLC-EM 1,86 min, [M+H] 376

35 Usando 5-bromo-8-nitro-isoquinolina, se sintetizó el compuesto 16 de forma análoga; HPLC/EM 2,15 min, [M+H] 397
 Usando 5-bromo-isoquinolin-8-ilamina, se sintetizó el compuesto 22 de forma análoga; HPLC/EM 1,54 min, [M+H] 401

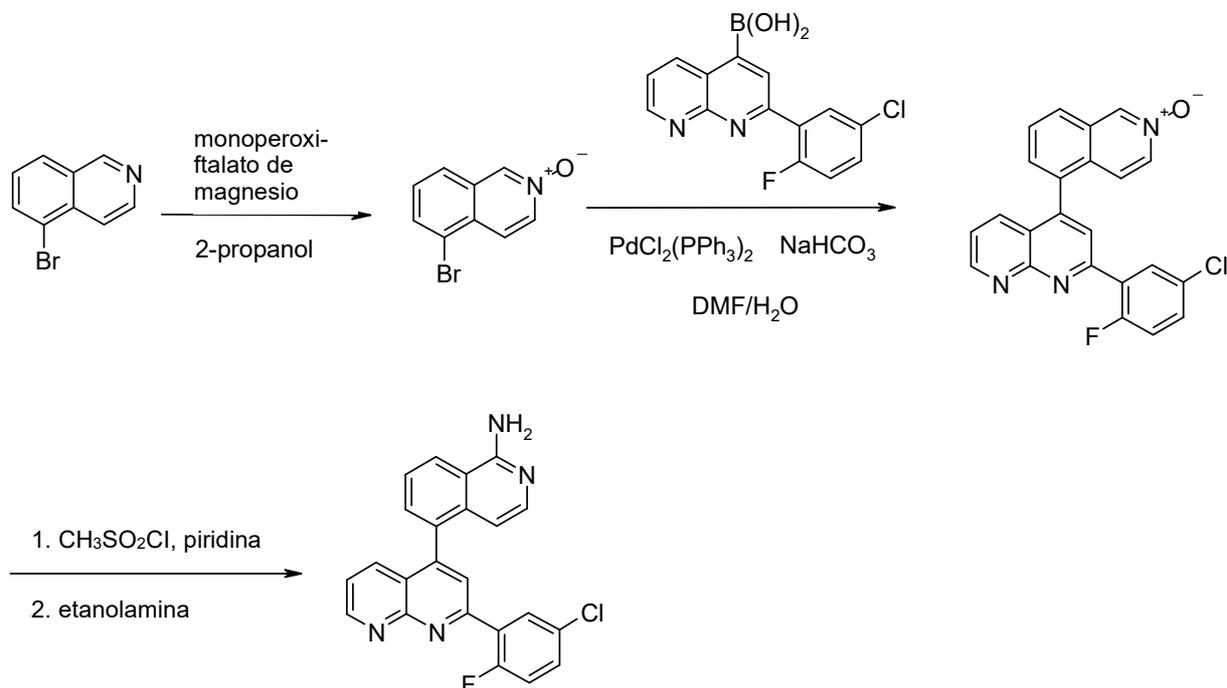
Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga

Compuesto 37; HPLC/EM: 2,01 min, [M+H] 387
 Compuesto 38; HPLC/EM: 1,50 min, [M+H] 385
 40 Compuesto 41; HPLC/EM: 1,33 min, [M+H] 367
 Compuesto 42
 Compuesto 43
 Compuesto 50; HPLC/EM: 2,30 min, [M+H] = 431
 Compuesto 89
 45 Compuesto 107
 Compuesto 119

Ejemplo 7: Síntesis del compuesto 5

- 5 1. A una solución de 2,44 g (10,0 mmol) de 3-yodo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina y 2,53 g (11,0 mmol) de éster 2-metoxi-etílico del ácido tolueno-4-sulfónico en 20 ml de acetonitrilo se añadieron 3,58 g (11,0 mmol) de carbonato de cesio. La pasta resultante se agitó durante 50 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró con succión y el residuo se lavó bien con acetonitrilo. El filtrado se evaporó y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener dos isómeros por separado:
- 10 3-Yodo-1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina como un aceite de color marrón claro, HPLC/EM: 1,22 min, [M+H] 303
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 8,88 (s, 1H), 8,23 (d, J=5,5, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,25 (dd, J=5,5, 0,8, 1H), 4,49 (t, J=5,1, 2H), 3,69 (t, J=5,1, 2H), 3,23 (s, 3H).
- 15 3-Yodo-6-(2-metoxi-etil)-6H-pirrolo[2,3-c]piridina como cristales incoloros, HPLC/EM: 1,23 min, [M+H] 303
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 8,71 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (dd, J=6,7, 1,1, 1H), 7,32 (d, J=6,7, 1H), 4,55 (t, J=5,0, 2H), 3,75 (t, J=5,0, 2H), 3,23 (s, 3H).
- 20 2. Una pasta de 181 mg (0,6 mmol) de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico, 151 mg (0,5 mmol) de 3-yodo-1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina y 55,4 mg (0,66 mmol) de bicarbonato de sodio en 2 ml de DMF y 1 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 20,4 mg (0,025 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 50 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre THF y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el formato de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-[1-(2-metoxi-etilo)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-[1,8]naftiridina como un sólido amorfo incoloro; HPLC/EM: 1,63 min, [M+H] 433.
- 25

Ejemplo 8: Síntesis del compuesto 4

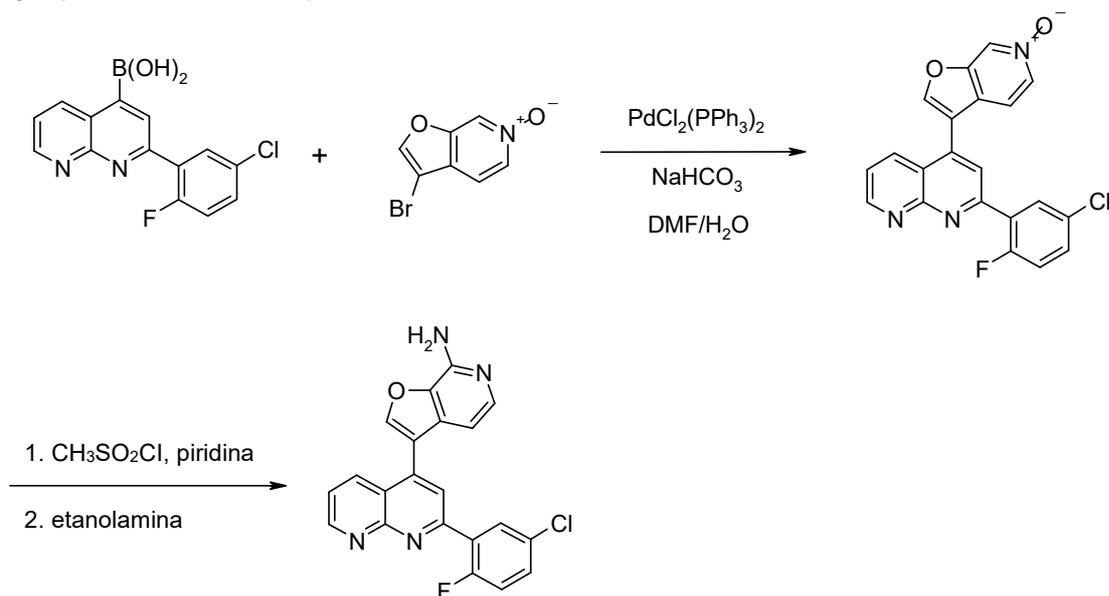


- 5 1. Una pasta de 6,24 g (30,0 mmol) de 5-bromoisoquinolina y 17,5 g (30 mmol) de monoperoxifthalato de magnesio hexahidrato (85 %) en 120 ml de 2-propanol se agitó durante 50 horas a temperatura ambiente. El volumen de la
mezcla de reacción se redujo al vacío. Se añadieron salmuera, solución saturada de bicarbonato de sodio y dicloro-
10 metano. La fase orgánica se separó y se lavó varias veces con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se trituró con *tert*-butil-metiléter para obtener 2-óxido de 5-bromo-isoquinolina como cristales incoloros, HPLC/EM: 1,51 min, [M+H] 224/226.
- 15 2. Una pasta de 605 mg (2,0 mmol) de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico, 448 mg (2,0 mmol) de 2-óxido de 5-bromo-isoquinolina y 202 mg (2,4 mmol) de bicarbonato de sodio en 6 ml de DMF y 2 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 28 mg (0,04 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(2-oxi-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina como un sólido de color gris; HPLC/EM: 2,01 min, [M+H] 402.
- 20 3. Una pasta de 473 mg (1,18 mmol) de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(2-oxi-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina en 1,2 ml de piridina se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron 113 µl (1,48 mmol) de cloruro de metanosulfónico y la solución resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 1,5 ml (25 mmol) de etanolamina y la pasta resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua, el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-1-ilamina como cristales de color amarillo; HPLC/EM: 1,65 min, [M+H] 401.
RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,17 (dd, J=4,1, 1,9, 1H), 8,42 (d, J=8,4, 1H), 8,22 (dd, J=6,6, 2,8, 1H), 8,00 (d, J=2,1, 1H), 7,82 (dd, J=8,4, 1,9, 1H), 7,73 (d, J=6,5, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,57 (dd, J=8,4, 4,1, 1H), 7,49 (dd, J=10,7, 8,9, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,25 (d, J=6,0, 1H).

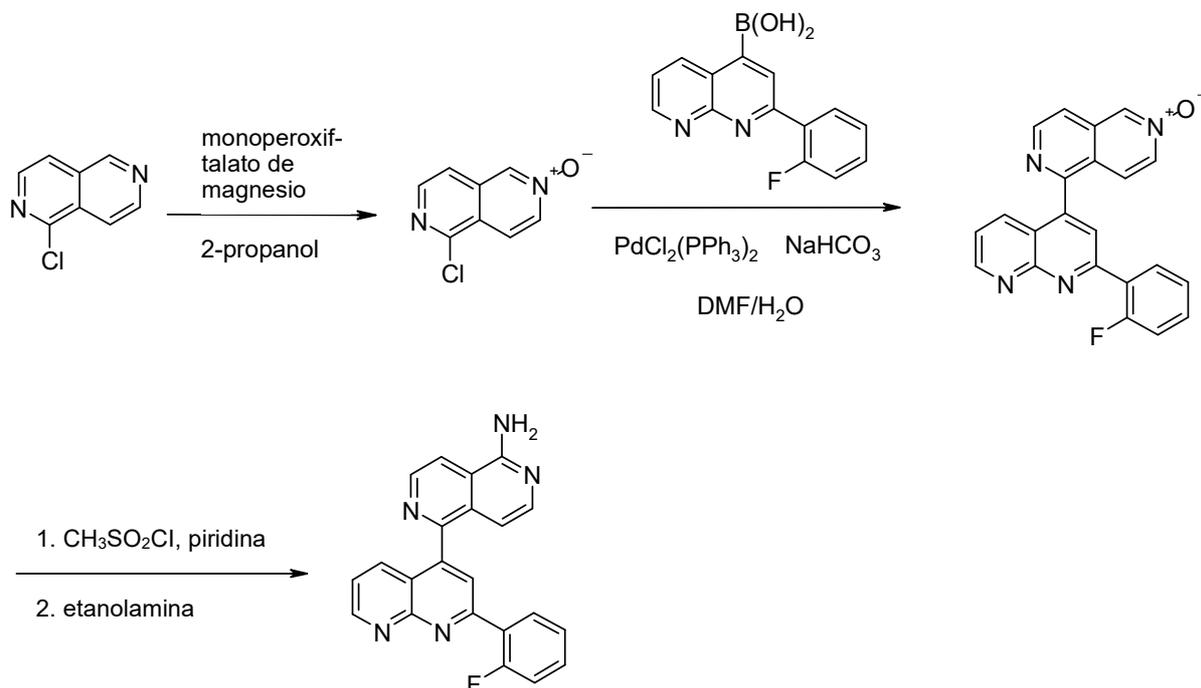
30 Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

Compuesto 6; HPLC-EM: 1,26 min, [M+H] 364.
Compuesto 8; HPLC-EM: 1,75 min, [M+H] 435
Compuesto 9; HPLC-EM: 1,51 min, [M+H] 367

35

Ejemplo 9: Síntesis del compuesto 13

- 5 1. Una pasta de 362 mg (1,2 mmol) de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico, 256 mg (2,0 mmol) de 3-bromo-furo[2,3-c]piridin-6-óxido (síntesis descrita en S. Yamaguchi y cols., J. Heterocycl. Chem. 35, 1249 [1998]) y 181 mg (1,8 mmol) de bicarbonato de sodio en 6 ml de DMF y 1 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 28 mg (0,036 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 40 horas a 80 °C. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(6-oxi-furo[2,3-c]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina como un sólido de color marrón claro; HPLC/EM: 1,73 min, [M+H] 392.
- 10
- 15 2. Una pasta de 743 mg (0,19 mmol) de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(6-oxi-furo[2,3-c]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina en 0,4 ml de piridina se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron 29 μl (0,38 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y la solución resultante se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 0,3 ml de etanolamina y la pasta resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua; el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 3-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-furo[2,3-c]piridin-7-ilamina como un sólido de color amarillo; HPLC/EM: 1,39 min, [M+H] 391.
- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ = 9,17 (dd, $J=4,1, 1,9$, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (dd, $J=8,3, 1,9$, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,03 (d, $J=1,9$, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,07 (d, $J=5,2$, 1H).

Ejemplo 10: Síntesis del compuesto 14

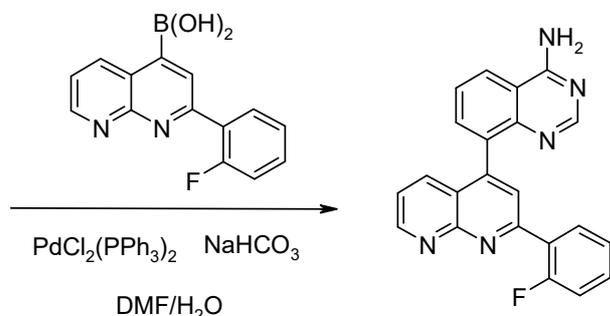
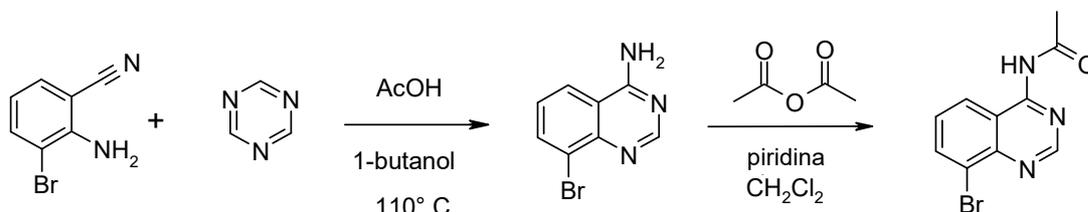
- 5 1. Una pasta de 1,01 g (6,14 mmol) de 1-cloro-[2,6]naftiridina (síntesis descrita en H. J. W. van den Haak y cols. J. Heterocycl. Chem. 18, 1349 [1981]) y 3,57 g (6,14 mmol) de monoperoxifalato de magnesio hexahidrato (85 %) en 25 ml de 2-propanol se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo varias veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron varias veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se trituró con *tert*-butil-metiléter para obtener 6-óxido de 1-cloro-[2,6]naftiridina como un sólido de color amarillo claro, HPLC/EM: 1,09 min, [M+H] 181.
- 10
- 15 2. Una pasta de 804 mg (3,0 mmol) de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico, 542 mg (3,0 mmol) de 6-óxido de 1-cloro-[2,6]naftiridina y 302 mg (3,6 mmol) de bicarbonato de sodio en 8 ml de DMF y 4 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 42 mg (0,06 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 2-(2-fluoro-fenil)-4-(6-oxi-[2,6]naftiridin-1-il)-[1,8]naftiridina como un sólido incoloro; HPLC/EM: 1,51 min, [M+H] 369.
- 20
- 25 3. Una pasta de 121 mg (0,33 mmol) de 2-(2-fluoro-fenil)-4-(6-oxi-[2,6]naftiridin-1-il)-[1,8]naftiridina en 0,7 ml de piridina se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron 30 μl (0,39 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y la solución resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 0,5 ml (8 mmol) de etanolamina y la solución resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua, el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina como cristales de color amarillo; HPLC/EM: 1,41 min, [M+H] 368
- 30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ = 9,18 (dd, $J=4,1$, 1,9, 1H), 8,78 (d, $J=5,7$, 1H), 8,30 (d, $J=5,7$, 1H), 8,21 (td, $J=7,9$, 1,7, 1H), 8,08 (d, $J=2,2$, 1H), 7,96 (dd, $J=8,4$, 1,9, 1H), 7,86 (d, $J=6,0$, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,47 (dd, $J=11,0$, 4,1, 1H), 7,42 (dd, $J=11,6$, 8,4, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,51 (d, $J=6,0$, 1H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

- 35 Compuesto 11; HPLC-EM: 1,46 min, [M+H] 402
RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ = 9,19 (dd, $J=4,1$, 1,8, 1H), 8,77 (d, $J=5,7$, 1H), 8,29 (d, $J=5,8$, 1H), 8,22 (dd, $J=6,6$, 2,8, 1H), 8,10 (d, $J=1,9$, 1H), 7,97 (dd, $J=8,4$, 1,8, 1H), 7,85 (d, $J=6,0$, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (dd, $J=8,4$, 4,1, 1H), 7,49 (dd, $J=10,7$, 8,9, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,51 (d, $J=6,0$, 1H).
- 40 Compuesto 20; HPLC-EM: 1,38 min, [M+H] 386;
Compuesto 21; HPLC-EM: 1,10 min, [M+H] 365;

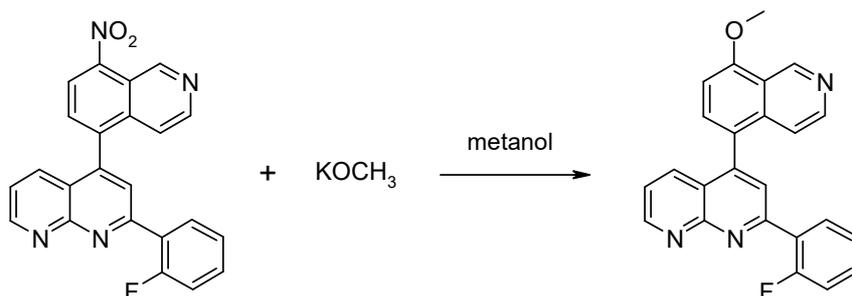
Compuesto 84
 Compuesto 87
 Compuesto 88
 Compuesto 90
 5 Compuesto 109

Ejemplo 11: Síntesis del compuesto 15



- 10
1. Una solución de 1,39 g (7,04 mmol) de 2-amino-3-bromo-benzonitrilo (síntesis descrita en J. B. Campbell y T. W. Davenport, *Syn. Commun.* 19, 2255 [1989]) en 14 ml de 1-butanol se trató con 1,14 g (14,1 mmol) de triazina y 1,2 ml de ácido acético y se calentó hasta 110 °C. La solución resultante se agitó durante 4 días a esta temperatura.
- 15 La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de *tert*-butil-metiléter para obtener 8-bromo-quinazolin-4-ilamina como un sólido de color marrón; HPLC/EM: 1,00 min, [M+H] 224/226.
- 20
2. Una pasta de 332 mg (1,48 mmol) de 8-bromo-quinazolin-4-ilamina en 12 ml de diclorometano se trató con 154 µl (1,63 mmol) de anhídrido acético y 132 µl (1,63 mmol) de piridina. La mezcla de reacción se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró; el filtrado se evaporó y cristalizó a partir de etanol para obtener N-(8-bromo-quinazolin-4-il)-acetamida como cristales de color marrón claro; HPLC/EM: 1,37 min, [M+H] 266/288.
- 25
3. Una pasta de 156 mg (0,58 mmol) de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico, 148 mg (0,56 mmol) de N-(8-bromo-quinazolin-4-il)-acetamida y 58 mg (0,70 mmol) de bicarbonato de sodio en 2 ml de DMF y 0,5 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 7,8 mg (0,01 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 8-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-quinazolin-4-ilamina como un sólido incoloro; HPLC/EM: 1,41 min, [M+H] 368.
- 30

Ejemplo 12: Síntesis del compuesto 17

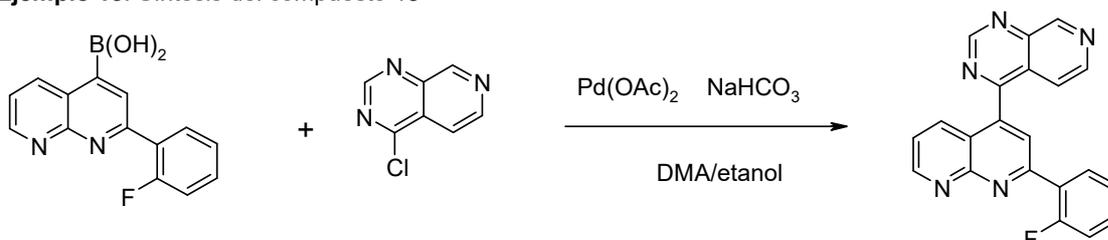


Una pasta de 50 mg (0,126 mmol) de 2-(2-fluoro-fenil)-4-(8-nitro-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina (véase la síntesis en el ejemplo 6) en 1 ml de metanol se trató con 26,5 mg (3,0 mmol) de metilato de potasio. La mezcla se agitó a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con una pequeña cantidad de metanol y se secó al vacío para obtener 2-(2-fluoro-fenil)-4-(8-metoxi-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina como un sólido incoloro; HPLC/EM: 1,74 min, [M+H] 382.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,64 (s, 1H), 9,16 (d, $J=2,2$, 1H), 8,44 (d, $J=5,9$, 1H), 8,20 (t, $J=7,3$, 1H), 8,01 (d, $J=1,9$, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (dd, $J=13,0$, 6,1, 1H), 7,55 (dd, $J=8,3$, 4,1, 1H), 7,47 (t, $J=7,5$, 1H), 7,41 (dd, $J=11,4$, 8,5, 1H), 7,35 (d, $J=8,1$, 1H), 7,22 (d, $J=5,9$, 1H), 4,14 (s, 3H).

El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga:
Compuesto 99

Ejemplo 13: Síntesis del compuesto 18

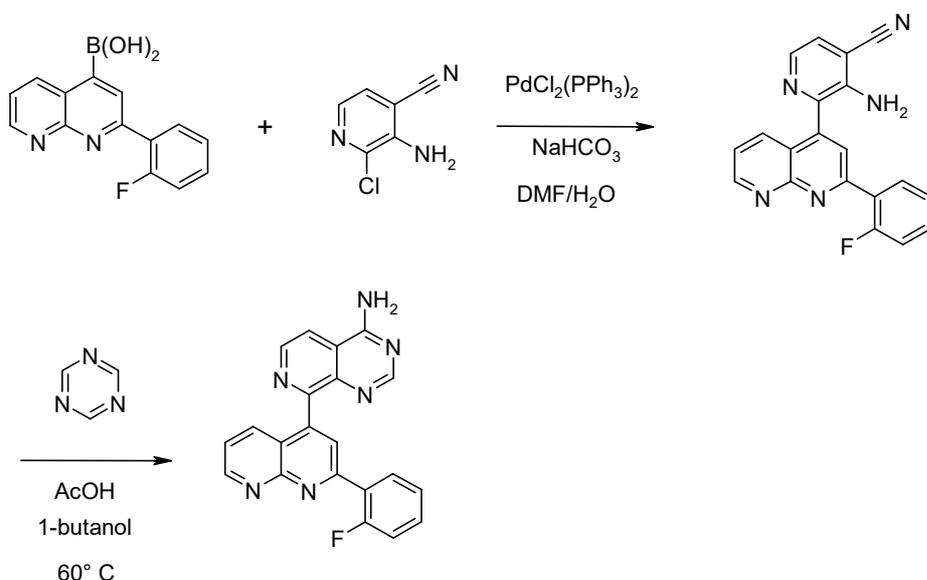


Una pasta de 268 mg (1,00 mmol) de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico, 166 mg (1,00 mmol) de 4-dicloropirido[3,4-d]pirimidina, 101 mg (1,20 mmol) de bicarbonato de sodio y 4,5 mg (0,020 mmol) de acetato de paladio(II) en una mezcla de 4 ml de dimetilacetamida y 4 ml de etanol se calentó hasta 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo como eluyente para obtener 4-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina como cristales incoloros; HPLC/EM: 1,91 min, [M+H] 354.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,73 (s, 1H), 9,66 (d, $J=0,9$, 1H), 9,22 (dd, $J=4,2$, 1,9, 1H), 8,75 (d, $J=5,8$, 1H), 8,23 (m, 3H), 7,71 (dd, $J=5,8$, 1,0, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,48 (td, $J=7,6$, 1,1, 1H), 7,43 (ddd, $J=11,6$, 8,3, 0,9, 1H).

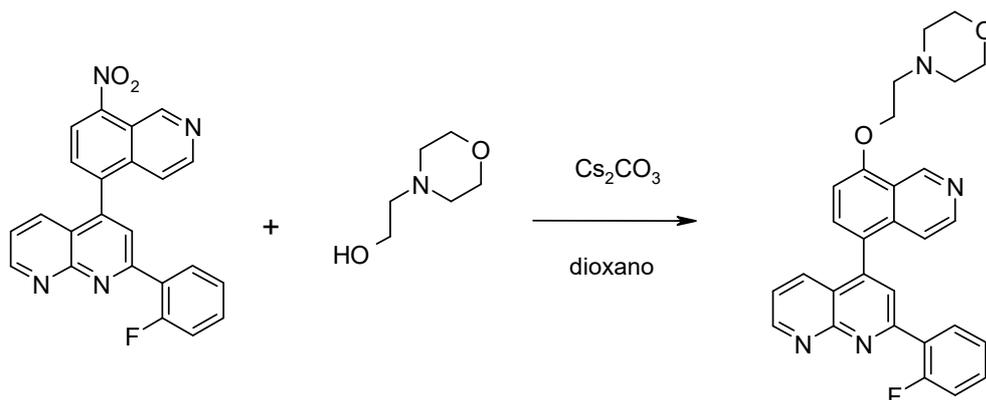
El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga:
Compuesto 24; HPLC/EM: 2,09 min, [M+H] 388

Ejemplo 14: Síntesis del compuesto 36



- 5 1. Una pasta de 65,1 mg (0,24 mmol) de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico, 34,6 mg (0,22 mmol) de 3-amino-2-cloro-isonicotinonitrilo (síntesis descrita en J. M. Bakke y J. Riha, J. Heterocycl. Chem. 38, 99 [2001]) y 22,3 mg (0,27 mmol) de bicarbonato de sodio en 0,8 ml de DMF y 0,2 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 3 mg (0,04 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para obtener 3-amino-2-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isonicotinonitrilo como un sólido de color marrón claro; HPLC/EM: 1,89 min, [M+H] 342.
- 10
2. Una pasta de 11 mg (0,032 mmol) de 3-amino-2-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isonicotinonitrilo y 15 mg (0,19 mmol) de triazina en 0,1 ml de butanol se trató con 10 μ l de ácido acético y se agitó durante 7 días a 60 °C. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener formato de 8-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ilamina; HPLC/EM: 1,47 min, [M+H] 369.
- 15

Ejemplo 15: Síntesis del compuesto 25



- 20 Una solución de 198 mg (0,50 mmol) de 2-(2-fluoro-fenil)-4-(8-nitro-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina (síntesis vista en el ejemplo 6) y 131 mg (1,00 mmol) de 4-(2-hidroxi-etil)morfolina en 1 ml de dioxano se trató con 326 mg (1,00 mmol) de carbonato de cesio (3,0 mmol). La pasta resultante se agitó a 80 °C durante tres días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 2-(2-fluoro-fenil)-4-[8-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isoquinolin-5-il]-[1,8]naftiridina como un sólido incoloro; HPLC/EM: 1,37 min, [M+H] 481.
- 25

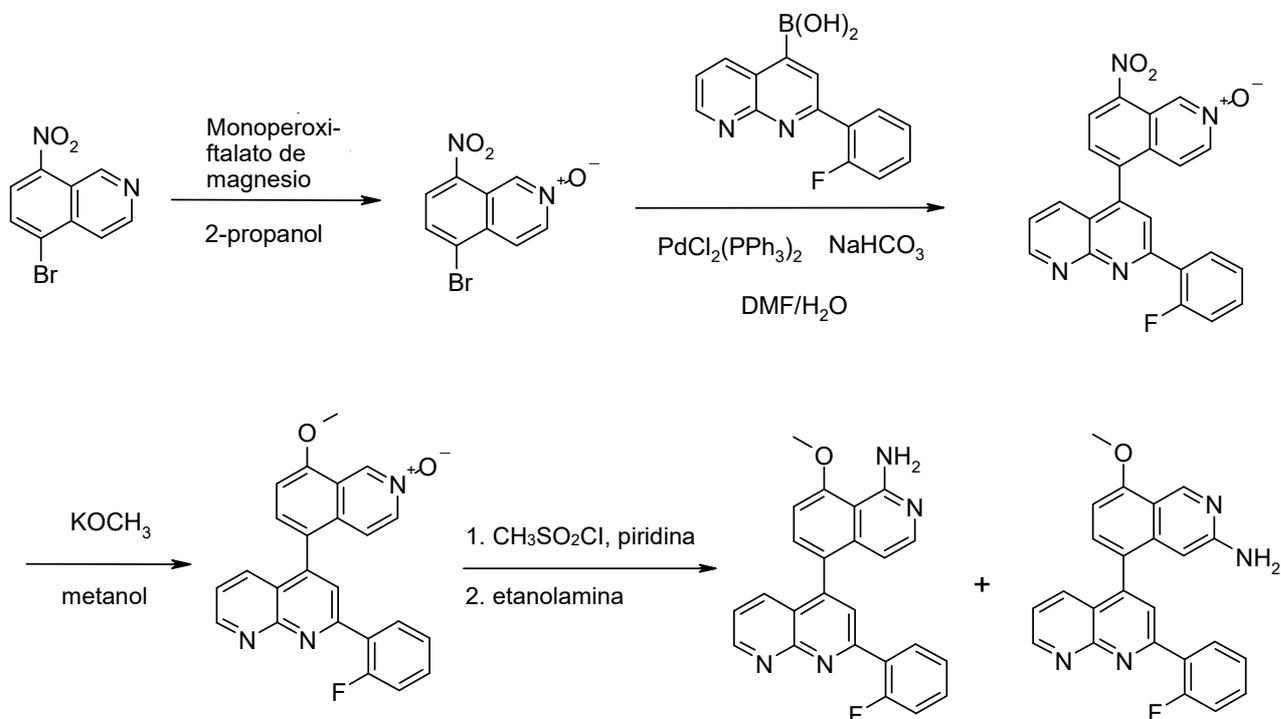
Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

30

Compuesto 82
 Compuesto 86
 Compuesto 102
 Compuesto 103

5

Ejemplo 16: Síntesis del compuesto 26 y el compuesto 48



- 10 1. Una pasta de 720 mg (2,85 mmol) de 5-bromo-8-nitroisoquinolina y 2,48 g (4,27 mmol) de monoperoxifalato de magnesio hexahidrato (85 %) en 11 ml de 2-propanol se agitó durante 6 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó bien con agua y se secó al vacío para obtener 2-óxido de 5-bromo-8-metil-isoquinolina como un sólido de color amarillo; HPLC/EM: 1,52 min, [M+H] 269/271.
- 15 2. Una pasta de 641 mg (2,39 mmol) de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico, 653 mg (2,43 mmol) de 2-óxido de 5-bromo-8-metil-isoquinolina y 241 mg (2,897 mmol) de bicarbonato de sodio en 5 ml de DMF y 2,5 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 34 mg (0,05 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 2-(2-fluoro-fenil)-4-(8-metil-2-oxi-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina como un sólido de color amarillo; HPLC/EM: 1,87 min, [M+H] 413.
- 20 3. Una solución de 206 mg (0,50 mmol) de 2-(2-fluoro-fenil)-4-(8-metil-2-oxi-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina en 1 ml de metanol se trató con 105 mg (1,5 mmol) de metilato de potasio. La mezcla se agitó a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 2-(2-fluoro-fenil)-4-(8-metoxi-2-oxi-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina como cristales de color amarillo claro; HPLC/EM: 1,82 min, [M+H] 398.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,16 (dd, J=4,1, 1,9, 1H), 8,88 (d, J=1,7, 1H), 8,20 (td, J=7,9, 1,8, 1H), 8,04 (dd, J=7,3, 1,9, 1H), 8,00 (d, J=2,3, 1H), 7,92 (dd, J=8,3, 1,9, 1H), 7,69 (d, J=8,1, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,57 (dd, J=8,4, 4,2, 1H), 7,46 (td, J=7,6, 1,1, 1H), 7,41 (ddd, J=11,7, 8,3, 0,8, 1H), 7,35 (d, J=8,2, 1H), 7,31 (d, J=7,3, 1H), 4,12 (d, J=16,6, 3H).
- 30 4. Una pasta de 125 mg (0,31 mmol) de 2-(2-fluoro-fenil)-4-(8-metoxi-2-oxi-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina en 0,5 ml de piridina se trató con 29 µl (0,38 mmol) de cloruro de metanosulfónico y la pasta de color naranja resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 0,4 ml (6 mmol) de etanolamina y la pasta resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua, el precipitado resultante se
- 35

recogió mediante filtración y se lavó con agua. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de sílice para obtener dos isómeros:

5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-8-metoxi-isoquinolin-1-ilamina como un sólido de color amarillo; HPLC/EM: 1,59 min, [M+H] 397

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ = 9,13 (dd, J=4,2, 2,0, 1H), 8,46 (td, J=7,9, 1,8, 1H), 8,04 (d, J=2,4, 1H), 7,84 (dd, J=8,3, 2,0, 1H), 7,73 (d, J=6,0, 1H), 7,50 (d, J=8,1, 1H), 7,45 (tdd, J=7,1, 5,0, 1,9, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,17 (ddd, J=11,6, 8,2, 0,9, 1H), 6,96 (d, J=8,2, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,35 (d, J=6,0, 1H), 4,10 (s, 3H),

5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-8-metoxi-isoquinolin-3-ilamina como un sólido de color amarillo; HPLC/EM: 1,82 min, [M+H] 397

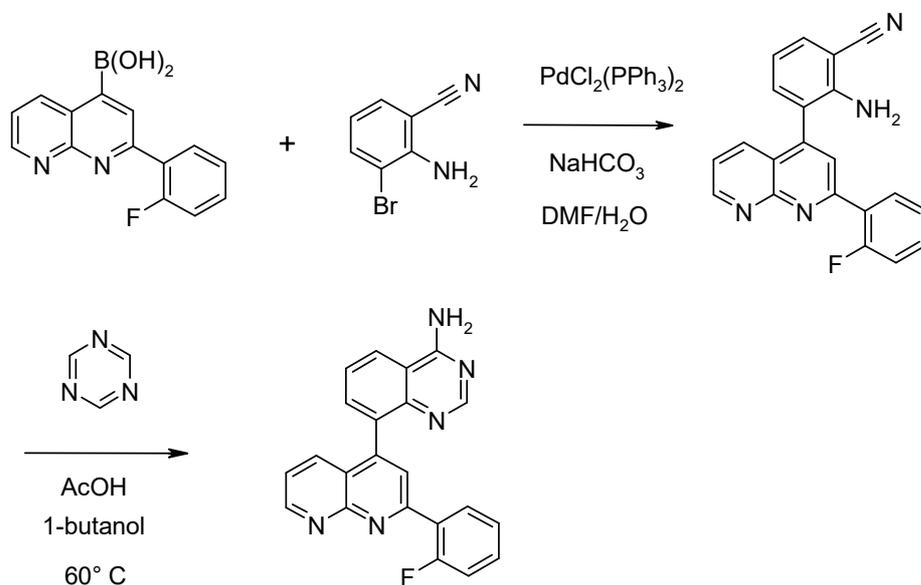
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ = 9,38 (d, J=0,5, 1H), 9,17 (dd, J=4,1, 2,0, 1H), 8,48 (td, J=7,9, 1,9, 1H), 8,08 (d, J=2,5, 1H), 7,95 (dd, J=8,3, 2,0, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,21 (ddd, J=11,6, 8,2, 0,8, 1H), 6,73 (d, J=7,9, 1H), 6,22 (d, J=0,6, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,11 (s, 3H).

Los siguientes compuestos pueden sintetizarse o se sintetizaron de forma análoga:

Compuesto 52

Compuesto 79

Ejemplo 17: Síntesis alternativa del compuesto 15

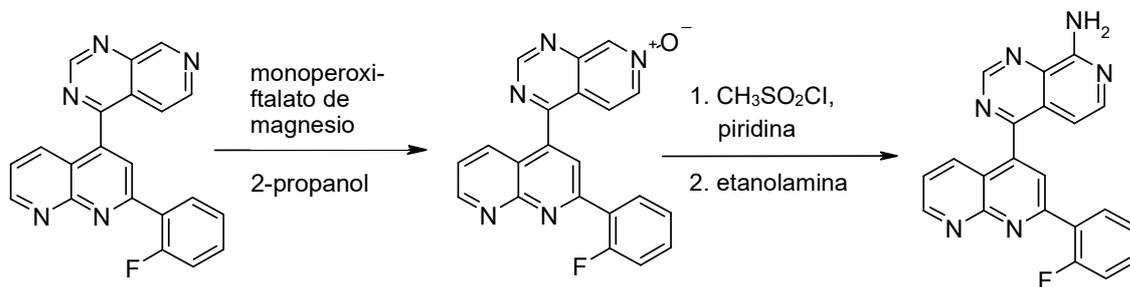


1. Una pasta de 536 mg (2,00 mmol) de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico, 433 mg (2,20 mmol) de 2-amino-3-bromo-benzonitrilo (síntesis descrita en J. B. Campbell y T. W. Davenport, *Syn. Commun.* 19, 2255 [1989]) y 202 mg (0,27 mmol) de bicarbonato de sodio en 8 ml de DMF y 2 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 28 mg (0,04 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para obtener 2-amino-3-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-benzonitrilo como cristales incoloros; HPLC/EM: 2,23 min, [M+H] 341.

2. Una pasta de 193 mg (0,566 mmol) de 3-amino-2-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isonicotinonitrilo y 184 mg (2,3 mmol) de triazina en 1 ml de butanol se trató con 0,1 de ácido acético y se agitó durante 7 días a 60 °C. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 8-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-quinazolin-4-ilamina; HPLC/EM: 1,48 min, [M+H] 368.

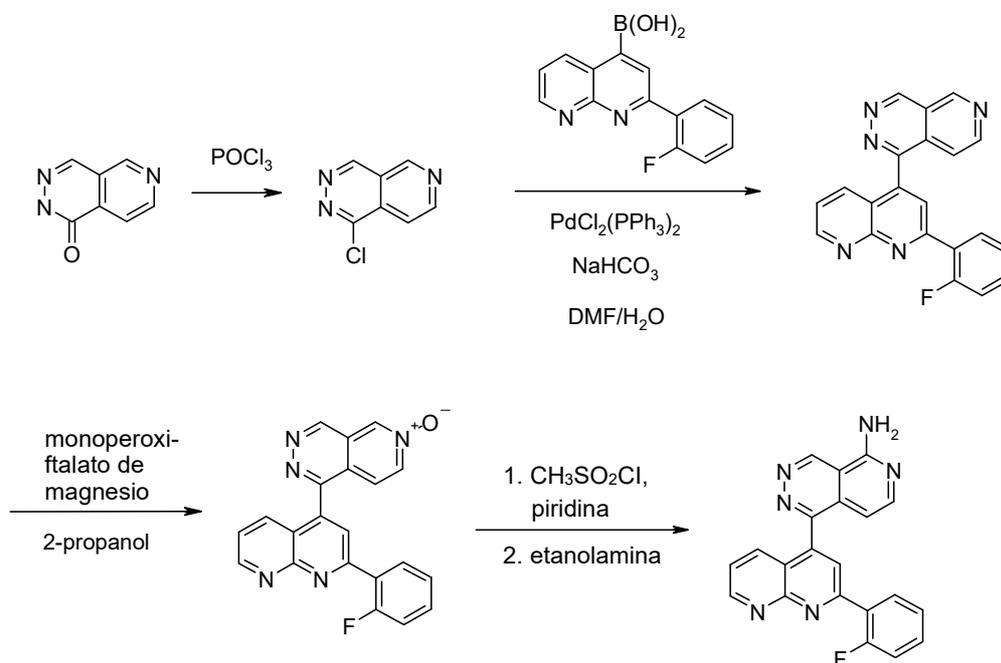
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,12 (dd, J=4,1, 1,9, 1H), 8,44 (dd, J=8,3, 1,1, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (td, J=7,9, 1,7, 1H), 7,92 (m, 4H), 7,80 (dd, J=8,3, 1,9, 1H), 7,69 (t, J=7,7, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (dd, J=8,3, 4,2, 1H), 7,46 (td, J=7,6, 1,1, 1H), 7,41 (dd, J=11,7, 8,3, 1H).

Ejemplo 18: Síntesis del compuesto 28 (solo el esquema de reacción)

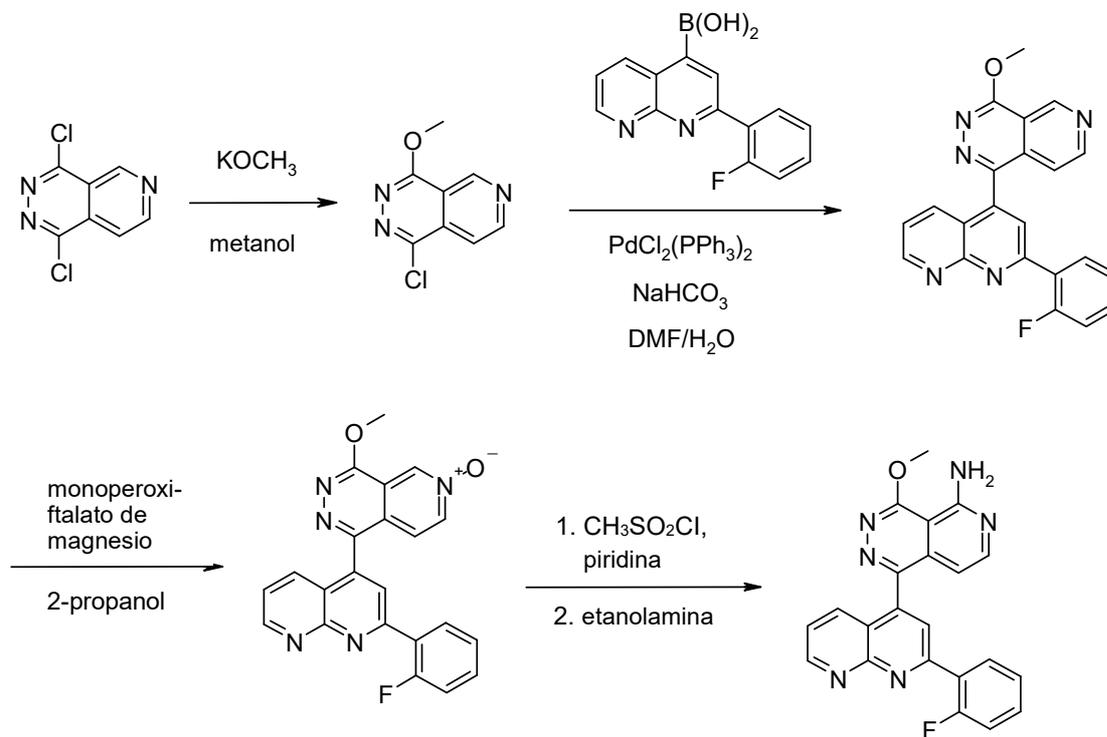


5 El compuesto 29 puede sintetizarse de forma análoga.

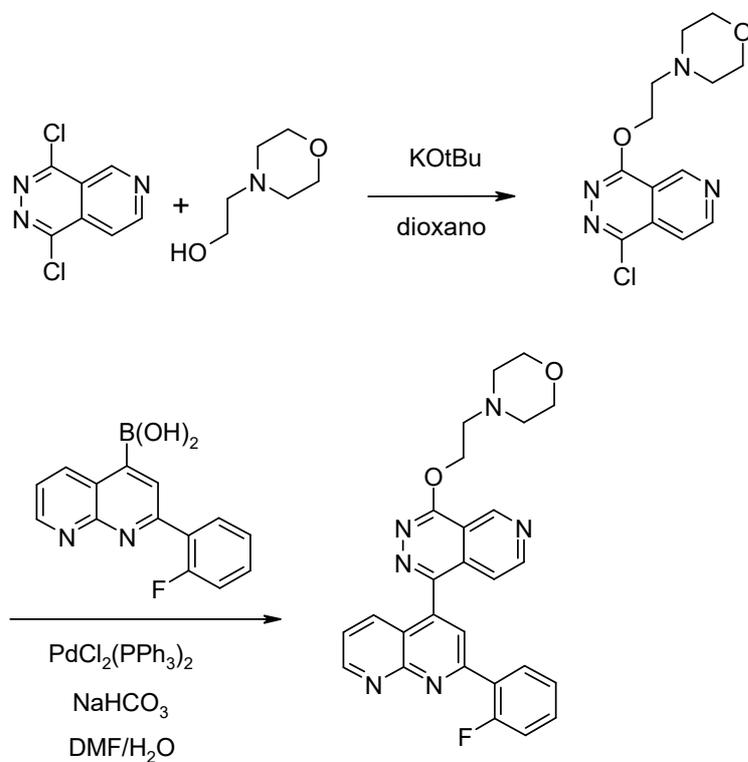
Ejemplo 19: Síntesis del compuesto 30 y el compuesto 31 (solo el esquema de reacción)

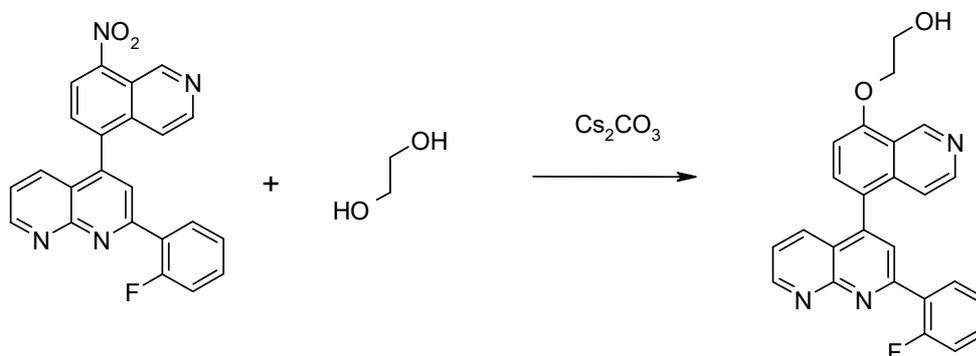


Ejemplo 20: Síntesis del compuesto 32 y el compuesto 33 (solo el esquema de reacción)



5 **Ejemplo 21:** Síntesis del compuesto 34 (solo el esquema de reacción)

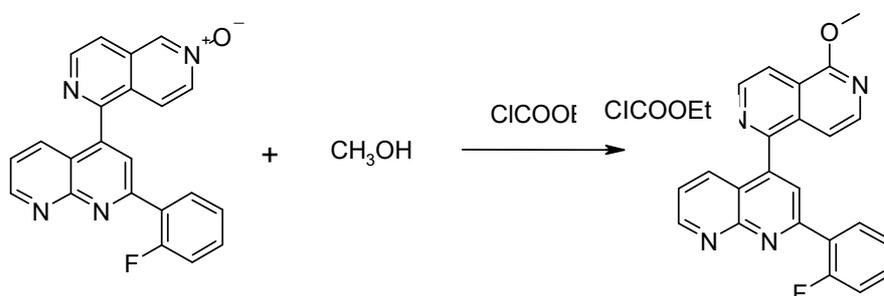


Ejemplo 22: Síntesis del compuesto 39

5 Una pasta de 198 mg (0,50 mmol) de 2-(2-fluoro-fenil)-4-(8-nitro-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina (véase la síntesis en el ejemplo 6) en 1 ml de etano-1,2-diol se trató con 326 mg (1,00 mmol) de carbonato de cesio. La pasta resultante se agitó a 80 °C durante dos días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 2-{5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-iloxi}-etanol como cristales incoloros; HPLC/EM: 1,53 min, [M+H] 412.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,78 (s, 1H), 9,16 (dd, J =3,9, 1,7, 1H), 8,43 (d, J =5,9, 1H), 8,21 (td, J =7,8, 1,2, 1H), 8,00 (d, J =2,1, 1H), 7,87 (dd, J =8,3, 1,6, 1H), 7,83 (d, J =8,0, 1H), 7,61 (td, J =7,3, 1,4, 1H), 7,55 (dd, J =8,3, 4,1, 1H), 7,46 (t, J =7,5, 1H), 7,41 (dd, J =11,5, 8,4, 1H), 7,33 (d, J =8,1, 1H), 7,21 (d, J =5,9, 1H), 5,11 (t, J =5,0, 1H), 4,35 (t, J =4,6, 2H), 3,95 (m, 2H).

15

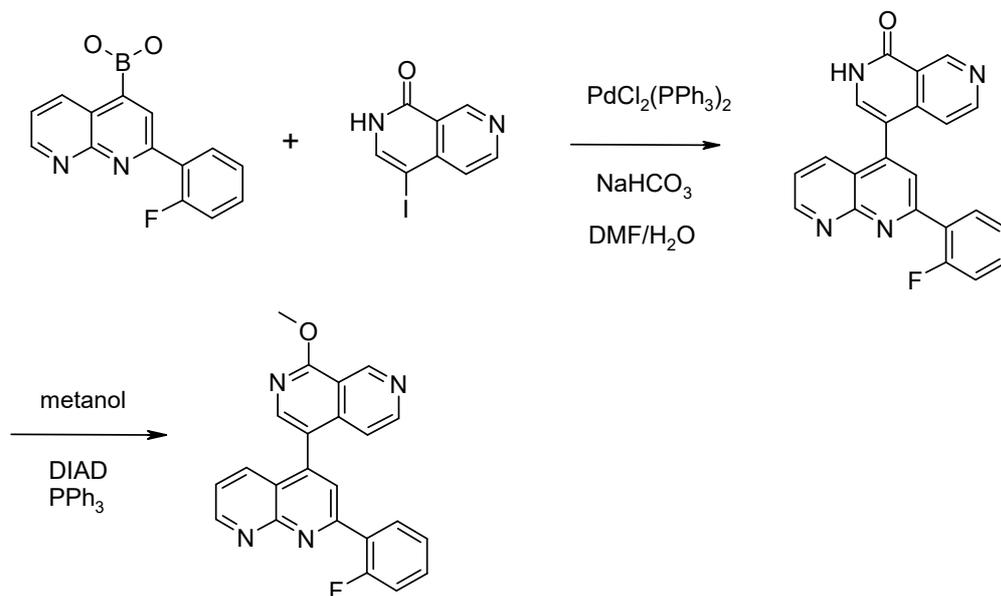
Ejemplo 23: Síntesis del compuesto 40

20 Una pasta de 184 mg (0,50 mmol) de 2-(2-fluoro-fenil)-4-(6-oxi-[2,6]naftiridin-1-il)-[1,8]naftiridina (véase la síntesis en el ejemplo 6) en 1 ml de metanol se trató con 135 mg (1,25 mmol) de clorofornato de etilo y se agitó durante 15 minutos. A continuación se añadió una solución de 202 mg (2,00 mmol) de trietilamina en 0,5 ml de metanol y la pasta resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente para obtener 2-(2-fluoro-fenil)-4-(5-metoxi-[2,6]naftiridin-1-il)-[1,8]naftiridina como cristales incoloros; HPLC/EM: 2,33 min, [M+H] 383.

25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,19 (dd, J =4,1, 1,9, 1H), 8,93 (d, J =5,6, 1H), 8,21 (m, 2H), 8,13 (d, J =2,2, 1H), 8,10 (d, J =6,1, 1H), 7,99 (dd, J =8,4, 1,9, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,47 (td, J =7,6, 1,0, 1H), 7,42 (dd, J =11,6, 8,3, 1H), 7,08 (d, J =6,1, 1H), 4,15 (s, 3H).

30

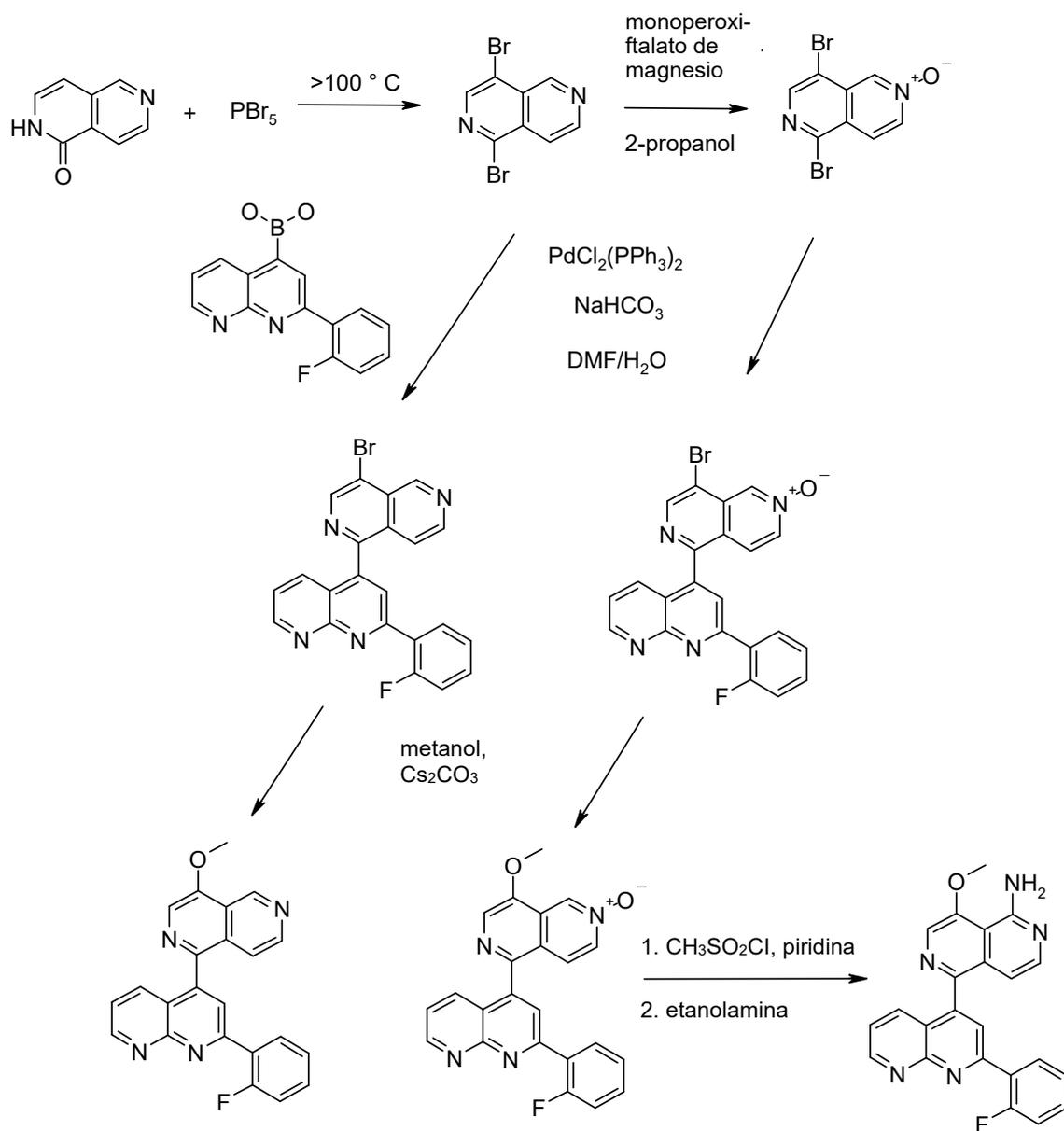
Ejemplo 24: Síntesis del compuesto 44 y el compuesto 45 (solo el esquema de reacción)



5 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse de forma análoga:

Compuesto 53
Compuesto 61

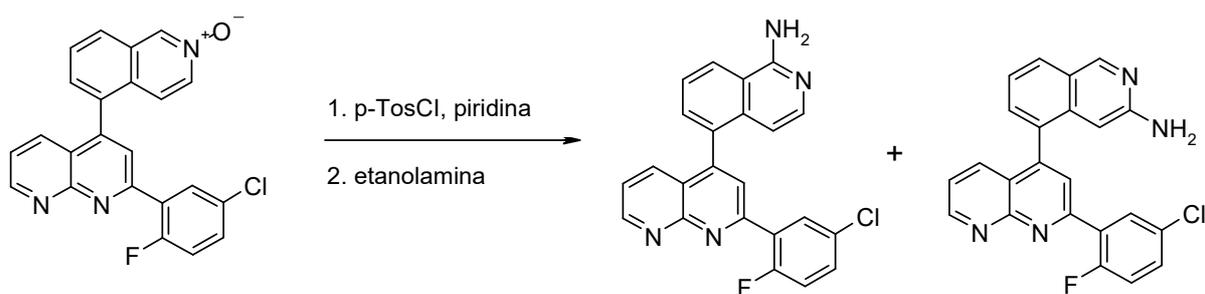
10 **Ejemplo 25:** Síntesis del compuesto 46 y el compuesto 47 (solo el esquema de reacción)



El siguiente compuesto puede sintetizarse de forma análoga:

5 Compuesto 56

Ejemplo 26: Síntesis del compuesto 4 y el compuesto 49



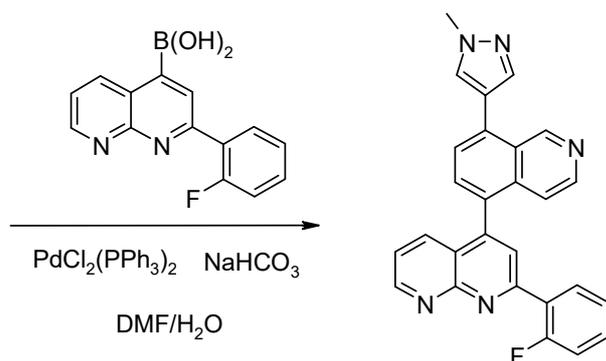
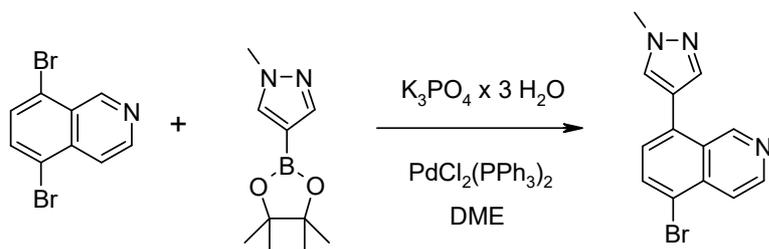
Una pasta de 569 mg (1,42 mmol) de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(2-oxi-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina (véase la síntesis en el ejemplo 8) en 2,8 ml de piridina se trató con 324 mg (1,70 mmol) de cloruro de p-toluenosulfonilo y la solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 2,1 ml (35,1 mmol) de etanolamina y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua, el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente para obtener dos isómeros:

Compuesto 4 (véase el ejemplo 8)

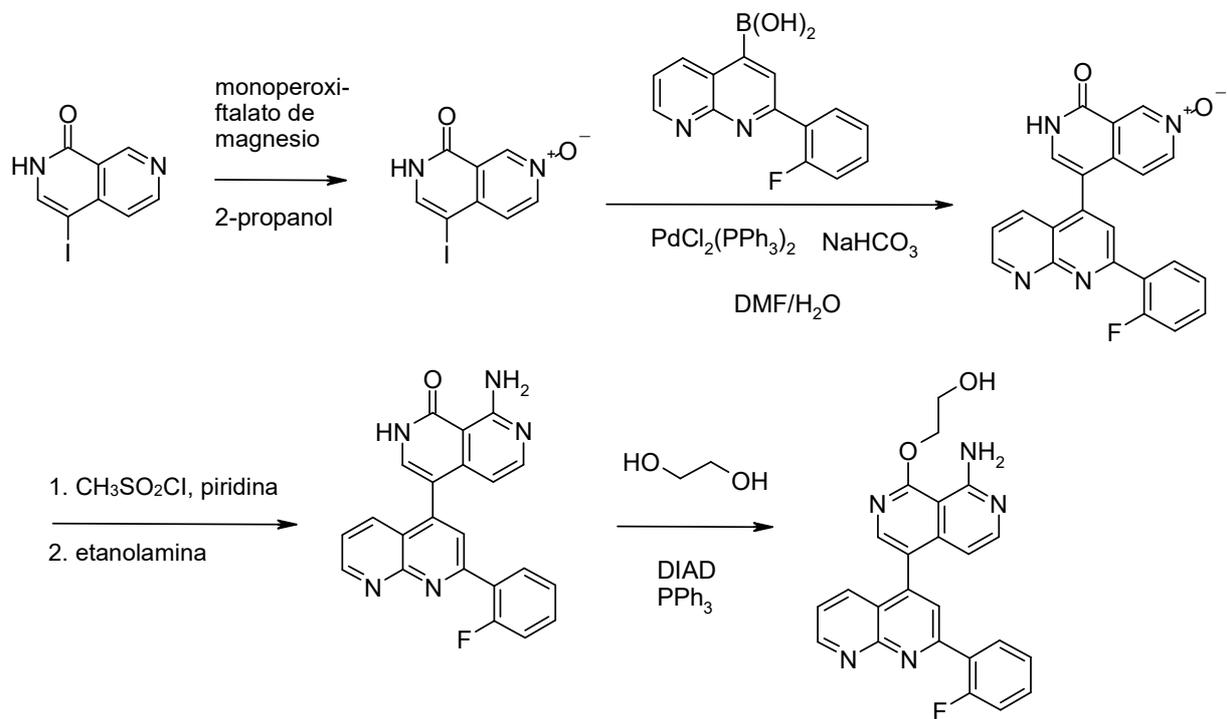
5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-3-ilamina como un sólido de color amarillo claro; HPLC/EM: 2,06 min, [M+H] 401

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,10 (dd, J=4,2, 2,0, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,42 (dd, J=6,7, 2,7, 1H), 7,98 (d, J=2,3, 1H), 7,89 (d, J=8,2, 1H), 7,81 (dd, J=8,3, 2,0, 1H), 7,48 (dd, J=7,0, 1,1, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,07 (dd, J=10,8, 8,8, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,35 (s, 2H).

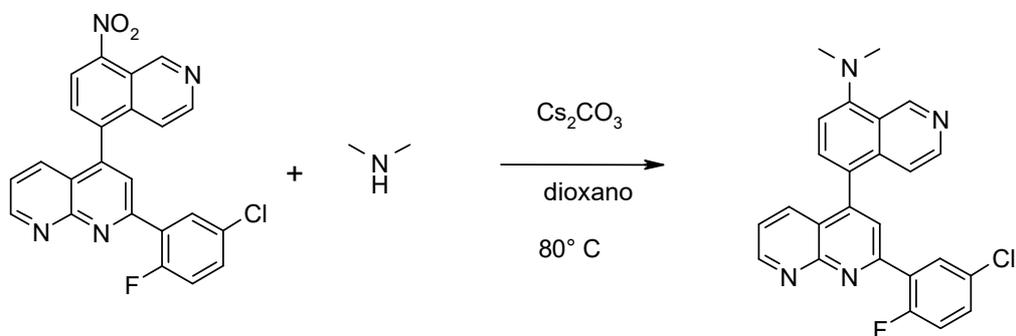
Ejemplo 27: Síntesis del compuesto 51 (solo el esquema de reacción)



Ejemplo 28: Síntesis del compuesto 54 y el compuesto 55 (solo el esquema de reacción)



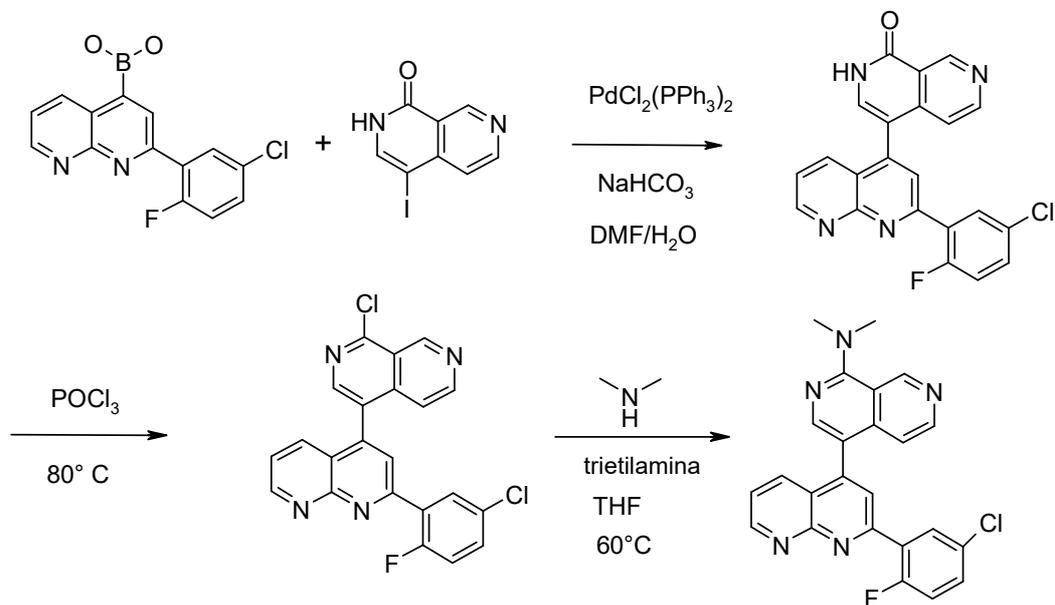
5 **Ejemplo 29:** Síntesis del compuesto 57 (solo el esquema de reacción)



10 El siguiente compuesto puede sintetizarse de forma análoga:

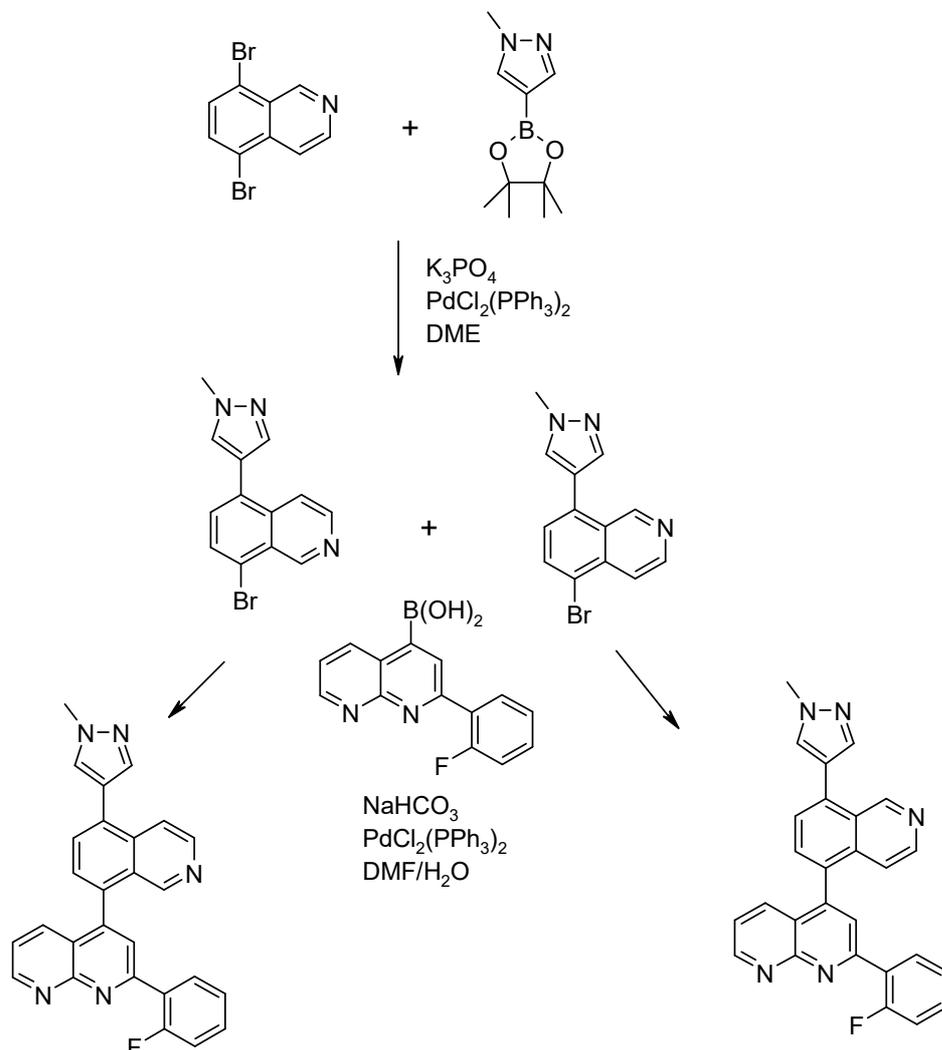
Compuesto 58

Ejemplo 30: Síntesis del compuesto 59 y el compuesto 60 (solo el esquema de reacción)



5 El siguiente compuesto puede sintetizarse de forma análoga:

Compuesto 58

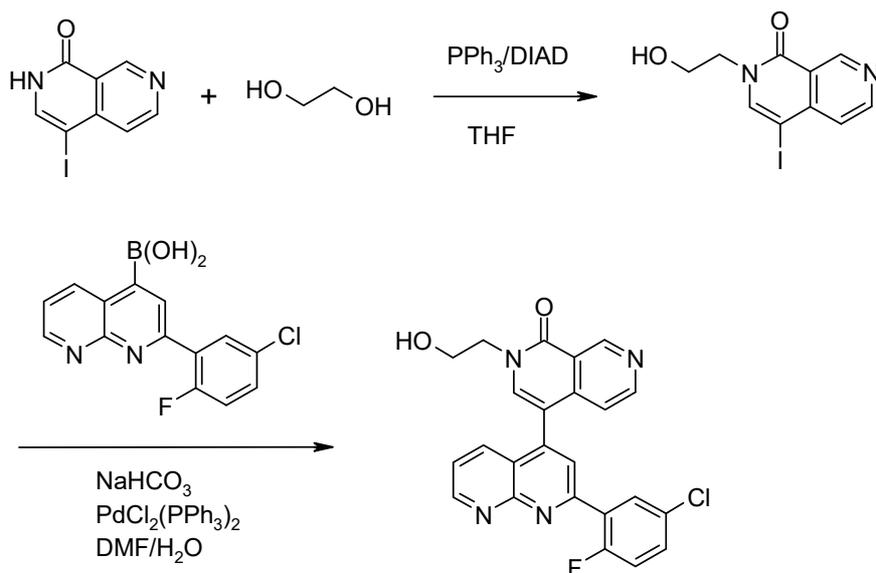
Ejemplo 31: Síntesis del compuesto 64 y el compuesto 65

- 5 1. Una suspensión de 573 mg (2,0 mmol) de 5,8-dibromoisoquinolina, 458 mg (2,2 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetra-
- 10 metil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 849 mg (4,0 mmol) de fosfato tripotásico trihidrato y 140 mg (0,20 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) en 4 ml de 1,2-dimetoxietano se agitó durante 18 horas a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con THF y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente. Los dos isómeros se obtuvieron por separado.
- 15 Primer isómero eluido: 8-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-isoquinolina como cristales incoloros; HPLC/EM 1,90 min, [M+H] = 288/290. Segundo isómero eluido: 5-bromo-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-isoquinolina como cristales incoloros; HPLC/EM (A) 2,02 min, [M+H] = 288/290.
- 20 2. Una suspensión de 135 mg (0,47 mmol) de 8-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-isoquinolina, 126 mg (0,47 mmol) de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina-4-borónico y 47,4 mg (0,56 mmol) de bicarbonato de sodio en 1,2 ml de DMF y 0,6 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 6,6 mg (0,009 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente para obtener 2-(2-fluoro-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-8-il]-[1,8]naftiridina como un sólido incoloro; HPLC/EM (A): 1,87 min, [M+H] 432.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,19 (dd, J=4,1, 1,9, 1H), 8,83 (d, J=0,9, 1H), 8,60 (d, J=6,0, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23 (td, J=7,9, 1,8, 1H), 8,17 (dd, J=6,0, 0,9, 1H), 8,11 (d, J=2,4, 1H), 7,95 (d, J=7,4, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,80 (d, J=7,4, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,57 (dd, J=8,4, 4,1, 1H), 7,47 (td, J=7,6, 1,1, 1H), 7,41 (ddd, J=11,6, 8,3, 1,0, 1H), 4,01 (s, 3H).

3. De manera similar se preparó: 2-(2-fluoro-fenil)-4-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-5-il]-[1,8]naftiridina como un sólido de color amarillo; HPLC/EM (A): 1,84 min, [M+H] 432.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,66 (d, J=0,9, 1H), 9,18 (dd, J=4,1, 1,9, 1H), 8,45 (d, J=5,9, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (td, J=7,9, 1,8, 1H), 8,06 (d, J=2,3, 1H), 7,95 (d, J=0,8, 1H), 7,93 (d, J=7,4, 1H), 7,87 (dd, J=8,4, 1,9, 1H), 7,83 (d, J=7,4, 1H), 7,62 (dddd, J=8,2, 7,2, 5,1, 1,9, 1H), 7,56 (dd, J=8,4, 4,1, 1H), 7,47 (td, J=7,6, 1,1, 1H), 7,41 (ddd, J=11,7, 8,3, 1,0, 1H), 7,29 (dd, J=5,9, 0,9, 1H), 4,02 (s, 3H).

Ejemplo 32: Síntesis del compuesto 68



1. Una suspensión de 2,11 g (7,74 mmol) de 4-yodo-2H-[2,7]naftiridin-1-ona (para la preparación véase A. Zhang y cols., J. Comb. Chem. 9, página 916, 2007), 3,08 g (11,6 mmol) de trifenilfosfina en 30 ml de THF y 2,4 ml (77 mmol) de etano-1,2-diol se trató con 2,40 ml (11,6 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo con enfriamiento externo con hielo. La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se recogió mediante filtración con *tert*-butil-metiléter y se secó al vacío: 2-(2-hidroxi-etil)-4-yodo-2H-[2,7]naftiridin-1-ona como un sólido incoloro; HPLC/EM (A): 1,29 min, [M+H] = 317.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,28 (d, J=0,6, 1H), 8,84 (d, J=5,6, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,47 (dd, J=5,6, 0,7, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,05 (t, J=5,4, 2H), 3,67 (t, J=5,4, 2H).

2. Una pasta de 158 mg (0,5 mmol) de 2-(2-hidroxi-etil)-4-yodo-2H-[2,7]naftiridin-1-ona, 166 mg (0,55 mmol) de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico y 50,4 mg (0,6 mmol) de bicarbonato de sodio en 2 ml de DMF y 1 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 7,0 mg (0,01 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 80 °C. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol para obtener 4-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-[2,7]naftiridin-1-on-4-il]-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il-borónico como un sólido de color marrón claro; HPLC/EM (A): 1,74 min, [M+H] 447.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,50 (d, J=0,6, 1H), 9,19 (dd, J=4,1, 1,9, 1H), 8,62 (d, J=5,6, 1H), 8,27 (dd, J=8,4, 1,9, 1H), 8,20 (dd, J=6,6, 2,8, 1H), 8,08 (d, J=2,1, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (ddd, J=8,8, 4,2, 2,8, 1H), 7,62 (dd, J=8,4, 4,2, 1H), 7,50 (dd, J=10,8, 8,8, 1H), 7,06 (dd, J=5,6, 0,6, 1H), 4,94 (t, J=5,7, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,77 (dt, J=8,1, 5,8, 2H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

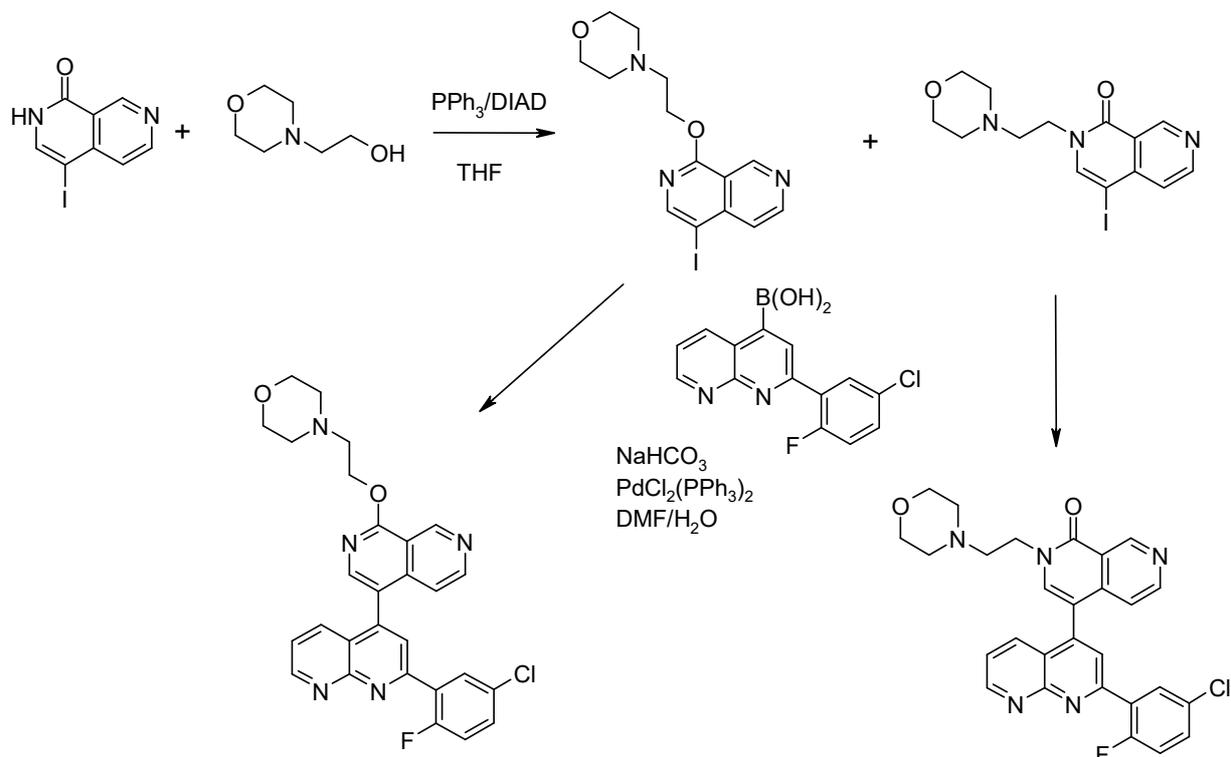
Compuesto 67

Compuesto 72

Compuesto 74

Compuesto 75

Compuesto 81

Ejemplo 33: Síntesis del compuesto 76 y el compuesto 77

- 5 1. Una suspensión de 544 mg (2,00 mmol) de 4-yodo-2H-[2,7]naftiridin-1-ona, 795 mg (3,00 mmol) de trifetilfosfina y 371 μ l (3,00 mmol) de 2-morfolino-etanol en 50 ml de THF se trató con 620 μ l (3,00 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo con enfriamiento externo en hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración; el filtrado se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente para obtener dos isómeros independientes.
- 10 Primer isómero eluido: 4-yodo-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona como cristales incoloros; HPLC/EM (A): 1,05 min, [M+H] = 386.
 RMN 1 H (400 MHz, DMSO) δ = 9,28 (s, 1H), 8,83 (d, J =5,6, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,47 (d, J =5,6, 1H), 4,09 (t, J =6,3, 2H), 3,53 (m, 4H), 2,60 (t, J =6,3, 2H), 2,44 (m, 4H).
- 15 Segundo isómero eluido: 4-yodo-1-(2-morfolin-4-il-etoxi)-[2,7]naftiridina como cristales incoloros; HPLC/EM (A): 1,34 min, [M+H] = 386.
 RMN 1 H (400 MHz, DMSO) δ = 9,41 (s, 1H), 8,88 (d, J =5,8, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,70 (d, J =5,8, 1H), 4,63 (t, J =5,7, 2H), 3,56 (m, 4H), 2,84 (t, J =5,7, 2H), 2,52 (m, 4H).
- 20 2. Una pasta de 154 mg (0,4 mmol) de 4-yodo-1-(2-morfolin-4-il-etoxi)-[2,7]naftiridina, 133 mg (0,44 mmol) de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico y 40,3 mg (0,48 mmol) de bicarbonato de sodio en 1,6 ml de DMF y 0,8 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 5,6 mg (0,008 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 80 °C. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol para obtener 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-[1-(2-morfolin-4-il-etoxi)-[2,7]naftiridin-4-il]-[1,8]naftiridina como cristales de color amarillo claro; HPLC/EM (A): 1,67 min, [M+H] 516.
 RMN 1 H (500 MHz, DMSO) δ = 9,65 (s, 1H), 9,21 (d, J =2,2, 1H), 8,68 (d, J =5,7, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (dd, J =6,6, 2,8, 1H), 8,10 (d, J =1,8, 1H), 8,02 (dd, J =8,4, 1,8, 1H), 7,69 (ddd, J =8,6, 4,0, 3,0, 1H), 7,60 (dd, J =8,4, 4,1, 1H), 7,51 (dd, J =10,7, 8,9, 1H), 7,27 (d, J =5,8, 1H), 4,78 (t, J =5,3, 2H), 3,62 (m, 4H), 2,94 (t, J =5,2, 2H), 2,60 (s, 4H).
- 30 3. Una pasta de 154 mg (0,4 mmol) de 4-yodo-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona, 133 mg (0,44 mmol) de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico y 40,3 mg (0,48 mmol) de bicarbonato de sodio en 1,6 ml de DMF y 0,8 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 5,6 mg (0,008 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 80 °C. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se recrystalizó dos veces a partir de isopropanol para obtener 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-
- 35

2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona como cristales de color amarillo claro; HPLC/EM (A): 1,67 min, [M+H] 516.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,50 (s, 1H), 9,21 (d, J=2,2, 1H), 8,62 (d, J=4,9, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,08 (d, J=1,9, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (ddd, J=8,7, 4,0, 3,0, 1H), 7,63 (dd, J=8,3, 4,1, 1H), 7,51 (dd, J=10,8, 8,9, 1H), 7,04 (d, J=5,5, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,51 (s, 4H), 2,69 (m, 2H), 2,46 (d, J=4,2, 4H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

Compuesto 78

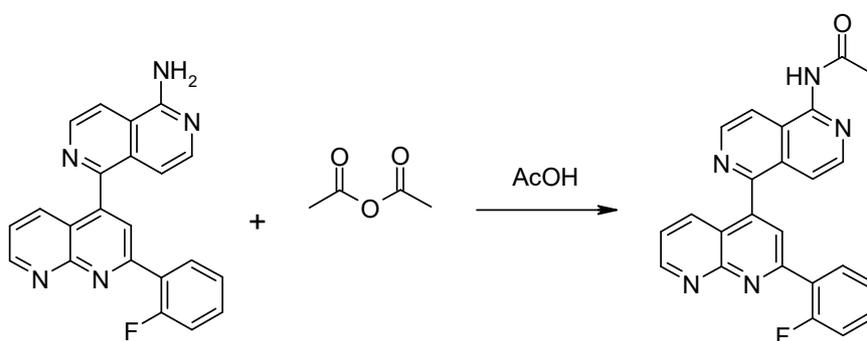
Compuesto 91

Compuesto 98

Compuesto 100

Compuesto 104

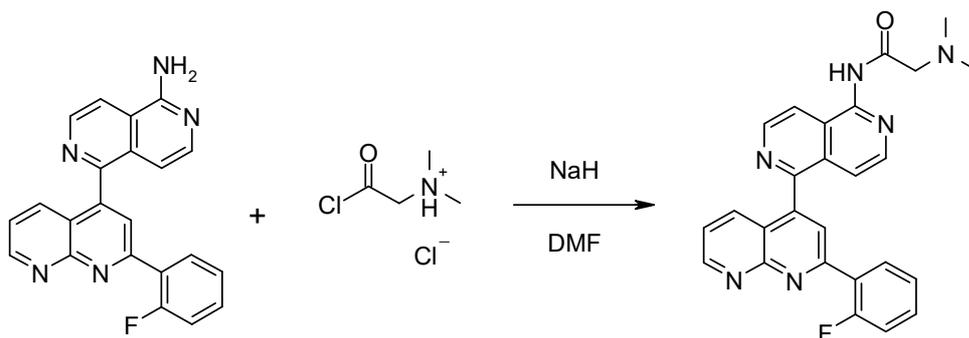
Ejemplo 34: Síntesis del compuesto 69



Una solución de 37 mg (0,10 mmol) de 5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina en 0,5 ml de ácido acético se trató con 20,4 mg (0,20 mmol) de ácido acético anhídrido y se calentó hasta 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre amoniaco acuoso al 25 % y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se trituró con *tert*-butil-metiléter para obtener N-[5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]-acetamida como cristales de color marrón; HPLC/EM (A) 1,64 min, [M+H] 410.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 10,81 (s, 1H), 9,20 (dd, J=4,1, 1,9, 1H), 8,91 (d, J=5,9, 1H), 8,39 (d, J=5,9, 1H), 8,21 (td, J=7,9, 1,7, 1H), 8,15 (d, J=2,1, 1H), 8,12 (d, J=5,9, 1H), 7,99 (dd, J=8,4, 1,9, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,47 (td, J=7,7, 1,0, 1H), 7,42 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 35: Síntesis del compuesto 71

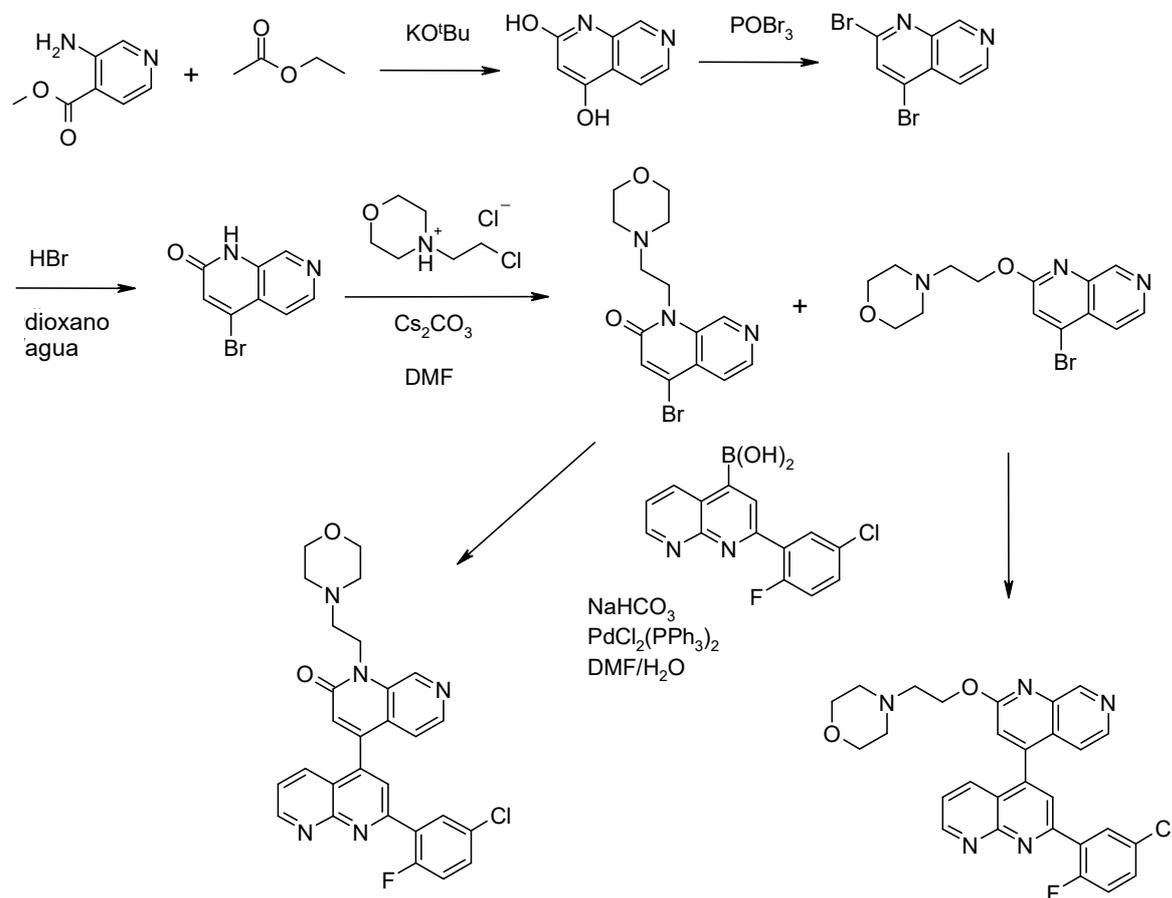


Una suspensión de 551 mg (1,5 mmol) de 5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina en 10 ml de DMF se trató con 108 mg (4,50 mmol) de hidruro de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadieron 356 mg (2,25 mmol) de clorhidrato de cloruro de dimetilaminoacetilo y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente para obtener 2-dimetilamino-N-[5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]-acetamida como un sólido amorfo de color marrón; HPLC/EM (B) 1,64 min, [M+H] 453.

El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga:

Compuesto 73

5 **Ejemplo 36:** Síntesis del compuesto 110 y el compuesto 112



1. A una solución de 19,0 g (125 mmol) de éster metílico del ácido 3-amino-isonicotínico en 125 ml de acetato de etilo se añadieron gota a gota 29,4 g (262 mmol) de *tert*-butilato de potasio bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 75 °C y se agitó a esta temperatura durante 18 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 400 ml de agua. Las fases orgánicas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y *tert*-butil-metiléter. Se desecharon todas las fases orgánicas. La fase acuosa se acidificó con HCl 2 N hasta un pH de 6. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener [1,7]naftiridin-2,4-diol como cristales incoloros; HPLC/EM (A): 0,86 min, [M+H] = 163. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 11,29 (a, 2H), 8,60 (d, J=0,5, 1H), 8,27 (d, J=5,2, 1H), 7,66 (dd, J=5,2, 0,5, 1H), 5,82 (s, 1H).
2. Una suspensión de 2,59 g (16,0 mmol) de [1,7]naftiridin-2,4-diol en 32 ml de trifluorometilsulfonato de 1-butil-1-metil-pirrolidinio se trató con 15,1 g (52,8 mmol) de oxibromuro de fósforo. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron hielo y 12 ml de NaOH acuoso al 50 %. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 2,4-dibromo-[1,7]naftiridina como cristales de color marrón claro; HPLC/EM (A): 2,18 min, [M+H] = 289. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,37 (s, 1H), 8,70 (d, J=5,8, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, J=5,8, 1H).
3. Una suspensión de 924 mg (3,21 mmol) de 2,4-dibromo-[1,7]naftiridina en 3,2 ml de agua y 1,9 ml de dioxano se trató con 2,89 ml de ácido bromhídrico acuoso al 47 %. La solución de color marrón resultante se agitó durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió NaOH acuoso al 50 % hasta ajustar el pH a 7. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 4-bromo-1H-[1,7]naftiridin-2-ona como cristales de color marrón claro; HPLC/EM (A): 1,38 min, [M+H] = 225/227.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 12,28 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,44 (d, J=5,4, 1H), 7,69 (d, J=5,4, 1H), 7,30 (s, 1H).

4. Una solución de 116 mg (0,50 mmol) de 4-bromo-1H-[1,7]naftiridin-2-ona y 102 mg (0,55 mmol) de cloruro de N-(2-cloroetil)-morfolino en 1,4 ml de DMF se trató con 261 mg (0,80 mmol) de carbonato de cesio y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener dos isómeros independientes. Primer isómero eluido: 4-bromo-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-[1,7]naftiridina como cristales incoloros; HPLC/EM (A): 1,19 min, [M+H] = 338/340.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,14 (s, 1H), 8,62 (d, J=5,6, 1H), 7,88 (d, J=5,6, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,59 (t, J=5,7, 2H), 3,56 (m, 4H), 2,76 (t, J=5,7, 2H), 2,5 (m, 4H).

Segundo isómero eluido: 4-bromo-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-[1,7]naftiridin-2-ona como cristales incoloros; HPLC/EM (A): 1,08 min, [M+H] = 338/340.

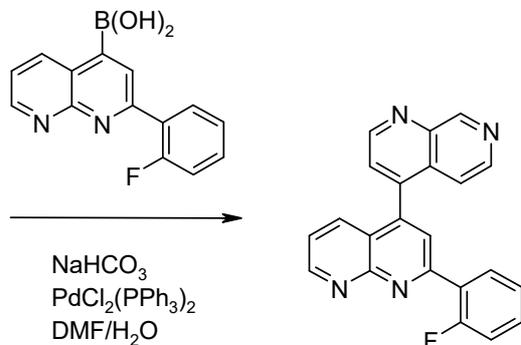
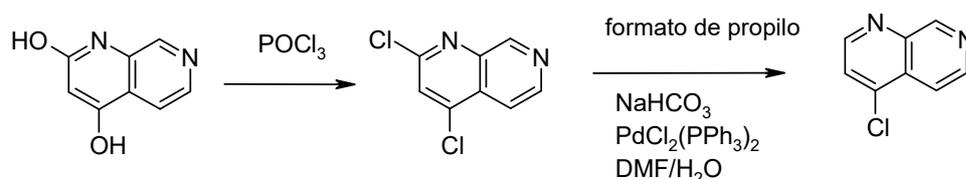
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,02 (s, 1H), 8,53 (d, J=5,3, 1H), 7,79 (d, J=5,3, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,45 (t, J=6,8, 2H), 3,51 (m, 4H), 2,60 (t, J=6,8, 2H), 2,5 (m, 4H).

5. Una pasta de 69,3 mg (0,21 mmol) de 4-bromo-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-[1,7]naftiridin-2-ona, 68,1 mg (0,23 mmol) de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico y 20,6 mg (0,25 mmol) de bicarbonato de sodio en 1,6 ml de DMF y 0,8 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 2,8 mg (0,004 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 80 °C. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El residuo se trituró con *tert*-butil-metiléter para obtener 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-[1,7]naftiridin-2-ona como cristales de color amarillo claro; HPLC/EM (A): 1,59 min, [M+H] 516.

6. Una pasta de 31,4 mg (0,093 mmol) de 4-bromo-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-[1,7]naftiridina, 30,9 mg (0,102 mmol) de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico y 9,4 mg (0,11 mmol) de bicarbonato de sodio en 0,7 ml de DMF y 0,4 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 1,3 mg (0,002 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 80 °C. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-[1,7]naftiridina como cristales incoloros; HPLC/EM (A) 1,64 min, [M+H] 516.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,26 (s, 1H), 9,21 (dd, J=3,9, 1,6, 1H), 8,37 (d, J=5,6, 1H), 8,21 (dd, J=6,5, 2,7, 1H), 8,12 (d, J=1,1, 1H), 7,96 (dd, J=8,3, 1,5, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (dd, J=8,3, 4,1, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,20 (d, J=5,6, 1H), 4,68 (m, 2H), 3,59 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,53 (m, 4H).

Ejemplo 37: Síntesis del compuesto 111

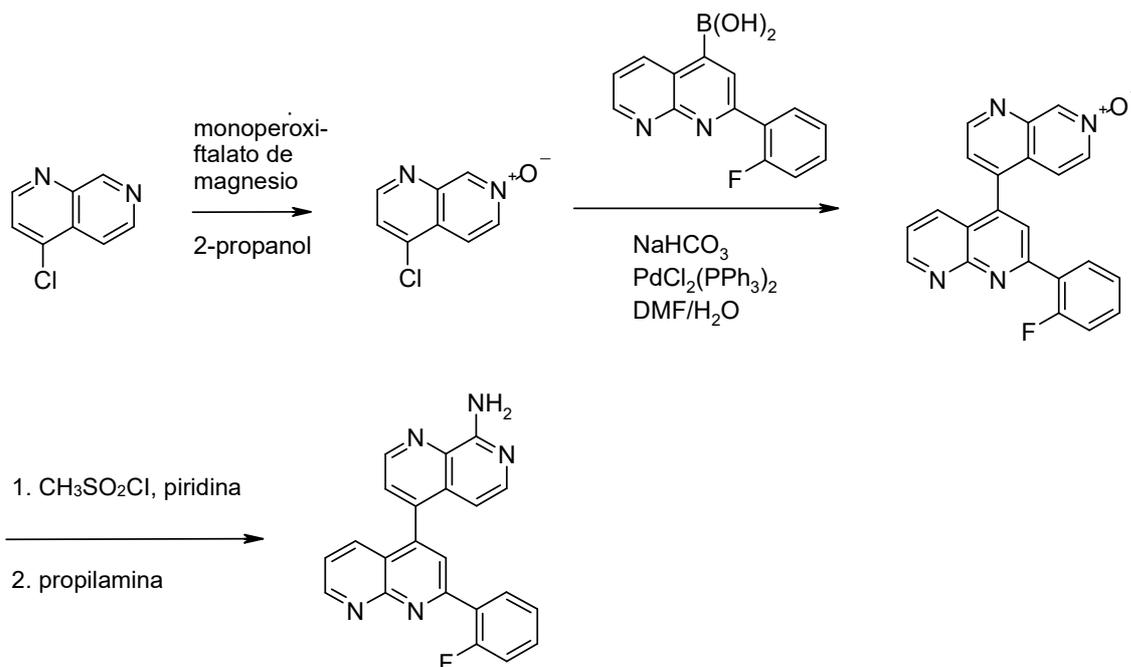


1. Una suspensión de 1,99 g (12,3 mmol) de [1,7]naftiridin-2,4-diol en 25 ml de tolueno se trató con 3,38 ml (36,7 mmol) de oxicluro de fósforo y se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente; se añadieron agua, 7 ml de NaOH acuoso al 50 % y diclorometano. La mezcla se filtró, la

fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para obtener 2,4-dicloro-[1,7]naftiridina como cristales de color marrón claro; HPLC/EM (B): 2,43 min, [M+H] = 199.

2. Una solución de 1,19 g (6,00 mmol) de 2,4-dicloro-[1,7]naftiridina, 1,72 ml (18,0 mmol) de formato de propilo y 84 mg (0,12 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) en 24 ml de DMF se trató bajo atmósfera de nitrógeno con una solución de 1,21 g (14 mmol) de bicarbonato de sodio en 12 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano y una solución acuosa de NaOH 1 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para obtener 4-cloro-[1,7]naftiridina como cristales incoloros; HPLC/EM (B): 1,84 min, [M+H] = 165.
3. Una suspensión de 112 mg (0,42 mmol) de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico, 65,8 mg (0,40 mmol) de 4-cloro-[1,7]naftiridina y 42 mg (0,50 mmol) de bicarbonato de sodio en 1 ml de DMF y 0,5 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 5,6 mg (0,008 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 80 °C. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente para obtener 4-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[1,7]naftiridina como un cristales de color amarillo claro; HPLC/EM (B) 2,30 min, [M+H] 353.
RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,57 (s, 1H), 9,27 (d, J=4,3, 1H), 9,20 (dd, J=4,1, 1,9, 1H), 8,54 (d, J=5,8, 1H), 8,20 (td, J=7,9, 1,7, 1H), 8,11 (d, J=2,1, 1H), 7,98 (d, J=4,3, 1H), 7,91 (dd, J=8,3, 1,8, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,58 (dd, J=8,4, 4,1, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,41 (m, 2H).

Ejemplo 38: Síntesis del compuesto 113



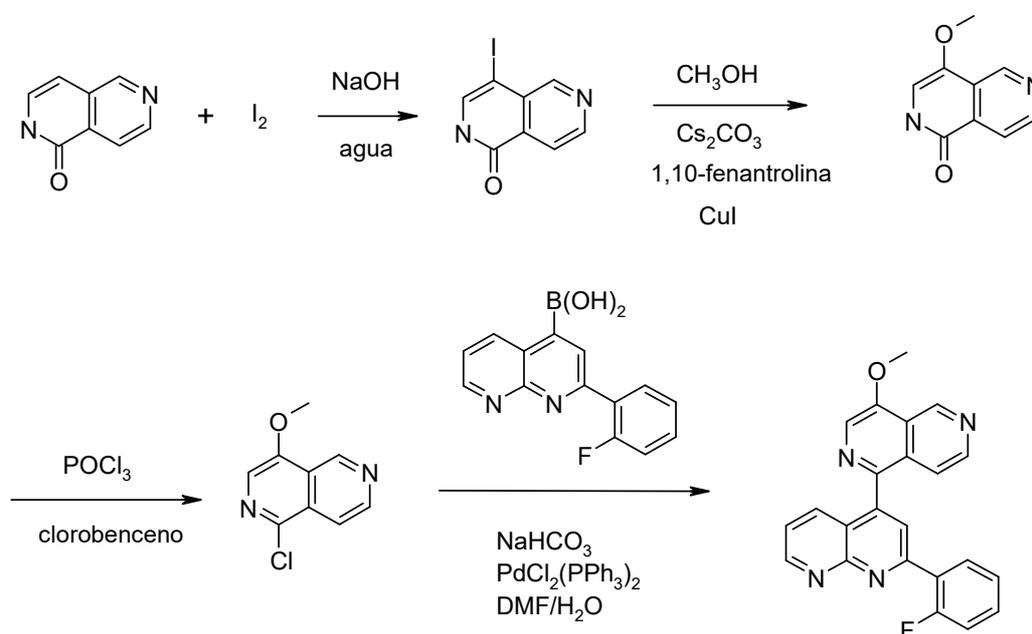
1. Una pasta de 266 mg (1,62 mmol) de 4-cloro-[1,7]naftiridina y 943 mg (1,62 mmol) de monoperoxifalato de magnesio hexahidrato (85 %) en 3 ml de 2-propanol se agitó durante 2 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con una solución saturada de carbonato de sodio. Esta mezcla se extrajo dos veces con THF. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente para obtener 7-óxido de 4-cloro-[1,7]naftiridina como un sólido de color ligeramente marrón; HPLC/EM (B): 1,38 min, [M+H] = 181.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 8,98 (d, J=1,7, 1H), 8,91 (d, J=4,8, 1H), 8,36 (dd, J=7,3, 1,8, 1H), 8,10 (d, J=7,3, 1H), 7,82 (d, J=4,8, 1H).
2. Una suspensión de 205 mg (0,76 mmol) de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico, 131 mg (0,73 mmol) de 7-óxido de 4-cloro-[1,7]naftiridina y 76 mg (0,91 mmol) de bicarbonato de sodio en 2 ml de DMF y 1 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 10 mg (0,015 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 80 °C. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo se sometió a

cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente para obtener 7-óxido de 4-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[1,7]naftiridina como cristales de color gris; HPLC/EM (B) 1,84 min, [M+H] 369.

- 5 3. Una suspensión de 119 mg (0,32 mmol) de 7-óxido de 4-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[1,7]naftiridina en 0,66 ml de piridina se trató con 53,9 mg (0,47 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se agitó durante 2 h a 80 °C y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se añadieron 115 mg (1,95 mmol) de propilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción; el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó bien con agua y se secó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 4-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[1,7]naftiridin-8-ilamina como un sólido de color amarillo; HPLC/EM (B) 1,75 min, [M+H] 368.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,19 (dd, J=4,1, 1,9, 1H), 8,97 (d, J=4,4, 1H), 8,19 (td, J=7,9, 1,8, 1H), 8,04 (d, J=2,2, 1H), 7,89 (dd, J=8,3, 1,9, 1H), 7,82 (d, J=4,4, 1H), 7,77 (d, J=5,9, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 6,30 (d, J=5,9, 1H).

Ejemplo 39: Síntesis del compuesto 115



- 20 1. Una pasta de 1,46 g (10,0 mmol) de 2,6-naftiridin-1(2H)-ona en 30 ml de solución acuosa de NaOH 1 N se trató con 5,08 g (20,0 mmol) de yodo y se agitó durante 40 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 70 ml de agua. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 4-yodo-2H-[2,6]naftiridin-1-ona como un compuesto de color marrón; HPLC/EM (B): 1,72 min, [M+H] = 273.

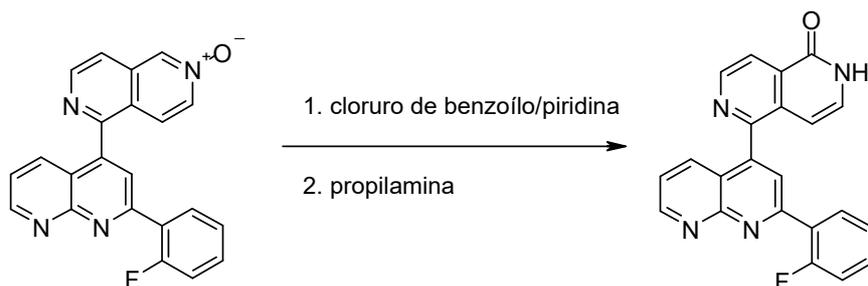
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 11,86 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,74 (d, J=5,2, 1H), 7,95 (dd, J=5,2, 0,8, 1H), 7,70 (d, J=4,4, 1H).

- 30 2. Se burbujeó nitrógeno a través de una suspensión de 1,45 g (5,34 mmol) de 4-yodo-2H-[2,6]naftiridin-1-ona, 3,48 g (10,7 mmol) de carbonato de cesio, 193 mg (1,07 mmol) de 1,10-fenantrolina y 102 mg (0,534 mmol) de yoduro de cobre(I) en 10 ml de metanol y, posteriormente, se hizo reaccionar a 120 °C durante 7 horas en un microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se recogió mediante filtración. El filtrado se evaporó y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente para obtener 4-metoxi-2H-[2,6]naftiridin-1-ona como cristales incoloros; HPLC/EM (B): 1,36 min, [M+H] = 177.

- 35 3. Una suspensión de 116 mg (0,66 mmol) de 4-metoxi-2H-[2,6]naftiridin-1-ona en 1 ml de clorobenceno se trató con 0,12 ml de oxiclorigenato de fósforo y se agitó durante 18 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre una solución acuosa de NaOH 2 N y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente para obtener 1-cloro-4-metoxi-[2,6]naftiridina como un sólido de color amarillo claro; HPLC/EM (B) 2,19 min, [M+H] 195.

4. Una suspensión de 137 mg (0,51 mmol) de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico, 99,3 mg (0,51 mmol) de 1-cloro-4-metoxi-[2,6]naftiridina y 7,2 mg (0,010 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) en 1 ml de DMF y 0,5 ml de agua se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 51 mg (0,61 mmol) de bicarbonato de sodio y la mezcla de reacción se agitó durante 40 horas a 80 °C. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 2-(2-fluoro-fenil)-4-(4-metoxi-[2,6]naftiridin-1-il)-[1,8]naftiridina como un sólido de color ligeramente amarillo; HPLC/EM (B) 2,49 min, [M+H] 383
- 5
10
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,73 (d, J=0,8, 1H), 9,19 (dd, J=4,1, 1,9, 1H), 8,68 (m, 2H), 8,22 (td, J=7,9, 1,7, 1H), 8,12 (d, J=2,3, 1H), 8,07 (dd, J=8,4, 1,9, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,48 (td, J=7,6, 1,0, 1H), 7,42 (dd, J=11,6, 8,2, 1H), 4,25 (s, 3H).

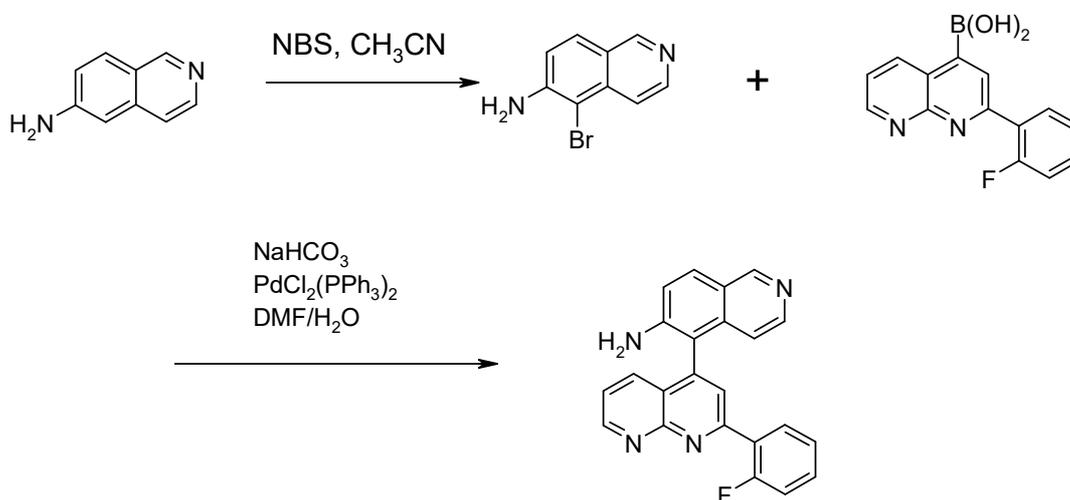
Ejemplo 40: Síntesis del compuesto 80



15 Una suspensión de 227 mg (0,75 mmol) de 2-(2-fluoro-fenil)-4-(6-oxi-[2,6]naftiridin-1-il)-[1,8]naftiridina en 2 ml de piridina se trató con 85 µl (0,91 mmol) de cloruro de benzoilo. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 1,2 ml (15 mmol) de propilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción; el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó bien con agua y se secó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2H-[2,6]naftiridin-1-ona como cristales de color amarillo; HPLC/EM (A) 1,67 min, [M+H] 369.

20

Ejemplo 41: Síntesis del compuesto 62



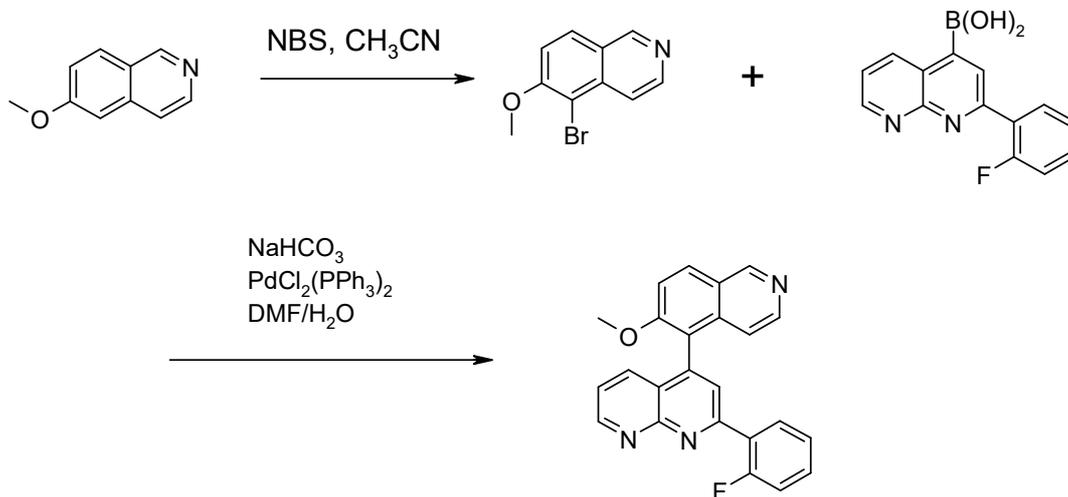
- 30 1. Se disolvieron 200 mg (1,35 mmol) de 6-aminoisoquinolina en 20 ml de acetonitrilo. Se añadieron 239,568 mg (1,35 mmol) de N-bromosuccinimida. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó y se añadió diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 224 mg de 5-bromo-isoquinolin-6-ilamina; HPLC/EM (B) 1,00 min, [M+H] 224.
- 35 2. Se obtuvo 5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-6-ilamina usando el método descrito en el ejemplo 6; HPLC/EM (B) 1,48 min, [M+H] 367.

Ejemplo 42: Síntesis del compuesto 66

El compuesto del título 1-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-3-ilamina se obtuvo a partir de 1-bromo-[2,6]naftiridin-3-ilamina y ácido 2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-borónico usando los métodos descritos en el ejemplo 6; HPLC/EM (A) 1,66 min, [M+H] 368

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,22 – 9,11 (m, 2H), 8,19 (td, 1H), 8,12 – 7,95 (m, 3H), 7,66 – 7,54 (m, 2H), 7,50 – 7,34 (m, 2H), 7,15 (d, J=9,8, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,56 (a, 21H).

Ejemplo 43: Síntesis del compuesto 70



10 El compuesto del título 2-(2-fluoro-fenil)-4-(6-metoxi-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina se preparó usando los métodos descritos en el ejemplo 6;

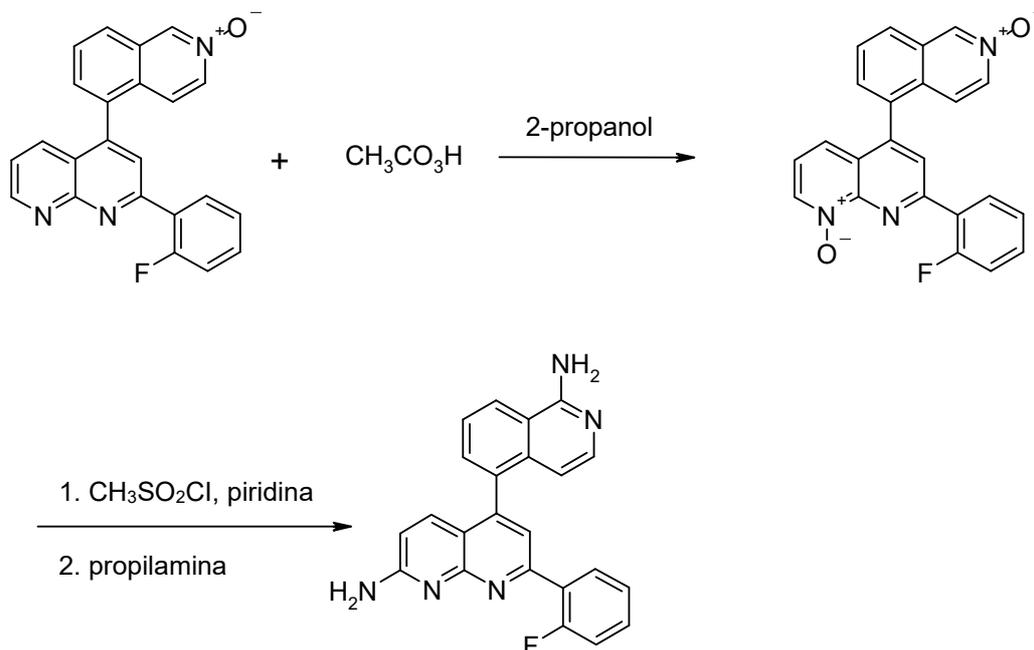
HPLC/EM (A) 1,53 min, [M+H] 382

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 9,35 (d, J = 0,6, 1H), 9,15 (dd, J = 4,1, 1,9, 1H), 8,43 (d, J = 9,1, 1H), 8,28 (d, J = 6,0, 1H), 8,20 (td, J = 7,9, 1,8, 1H), 7,94 (d, J = 2,4, 1H), 7,85 (d, J = 9,2, 1H), 7,74 (dd, J = 8,3, 1,9, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 8,3, 4,1, 1H), 7,47 (td, J = 7,6, 1,0, 1H), 7,40 (ddd, J = 11,6, 8,3, 0,8, 1H), 7,00 (d, J = 6,0, 1H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 44: Síntesis del compuesto 85

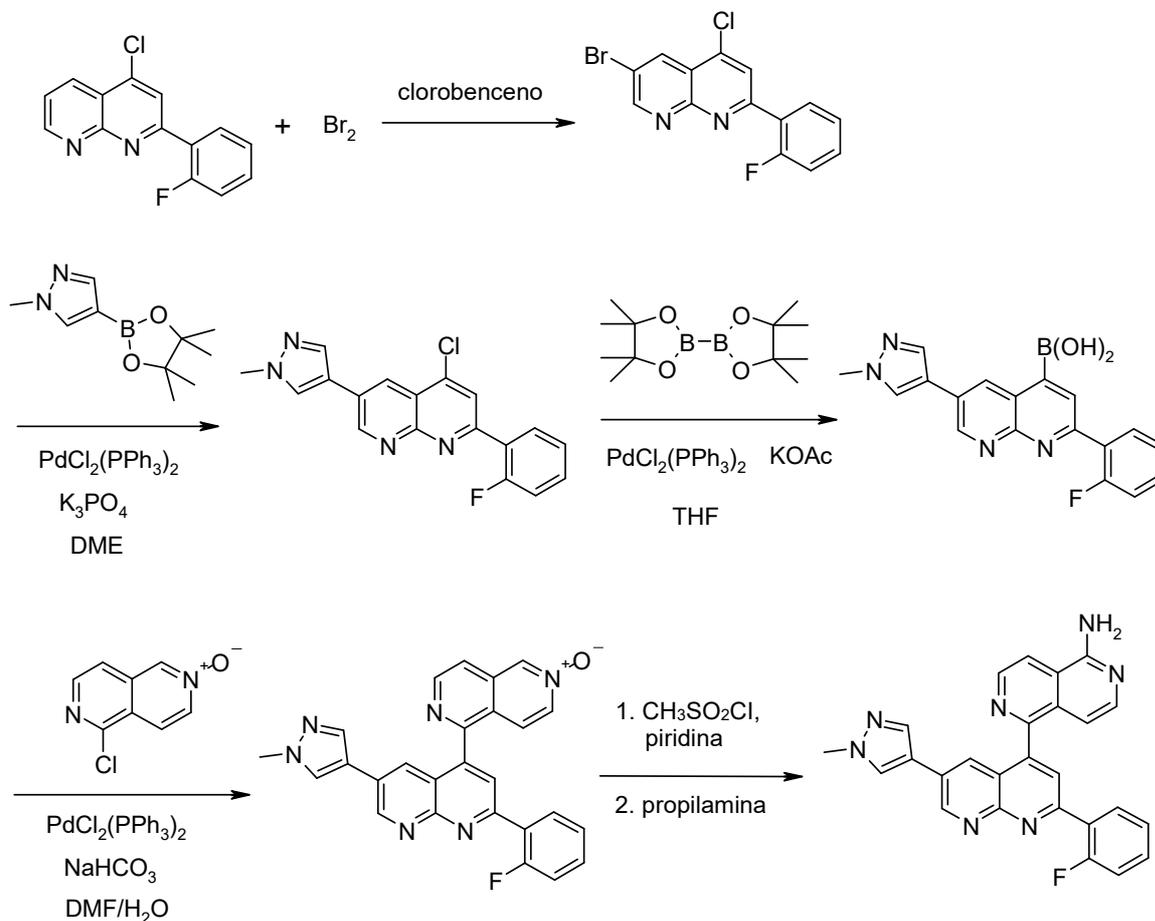
20 El compuesto del título N-{5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-6-il}-acetamida se obtuvo tras la acetilación de 5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-6-ilamina usando ácido acético anhídrido; HPLC/EM (A) 1,49 min, [M+H] 409

25 **Ejemplo 45:** Síntesis del compuesto 117



- 5 1. Una pasta de 900 mg (0,50 mmol) de 2-(2-fluoro-fenil)-4-(2-oxi-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina en 5 ml de 2-propanol se trató con 0,88 ml (5,1 mmol) de ácido peracético (38-49 %) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El filtrado se extrajo con diclorometano; la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se combinó con el precipitado y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 8-óxido de 2-(2-fluoro-fenil)-4-(2-oxi-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina como un sólido de color amarillo; HPLC/EM (B) 1,91 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 384.
- 10 2. Una suspensión de 124 mg (0,325 mmol) de 8-óxido de 2-(2-fluoro-fenil)-4-(2-oxi-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina en 0,7 ml de piridina se trató con 86 μl (1,1 mmol) de cloruro de metanosulfónico y la solución resultante se agitó durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 230 mg (3,9 mmol) de propilamina y la solución resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano; la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente para obtener 5-(1-amino-isoquinolin-5-il)-7-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-2-ilamina como cristales de color amarillo, HPLC/EM (B) 1,57 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 382.
- 15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, $J=7,8$, 1H), 8,14 (td, $J=7,9$, 1,8, 1H), 7,71 (d, $J=6,0$, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,53 (td, $J=7,2$, 5,1, 1,8, 1H), 7,50 (d, $J=2,4$, 1H), 7,40 (td, $J=7,7$, 1,0, 1H), 7,34 (dd, $J=12,1$, 8,7, 1H), 7,31 (d, $J=9,0$, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,74 (d, $J=9,0$, 1H), 6,32 (d, $J=6,0$, 1H).
- 20 El compuesto 114 se preparó de forma similar: HPLC/EM (B) 1,41 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 383; RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ = 8,73 (d, $J=5,7$, 1H), 8,24 (d, $J=5,6$, 1H), 8,14 (td, $J=7,9$, 1,8, 1H), 7,86 (d, $J=6,0$, 1H), 7,58 (d, $J=2,3$, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,28 (s, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,77 (t, $J=6,4$, 1H), 6,49 (d, $J=6,2$, 1H).
- 25

Ejemplo 46: Síntesis del compuesto 116



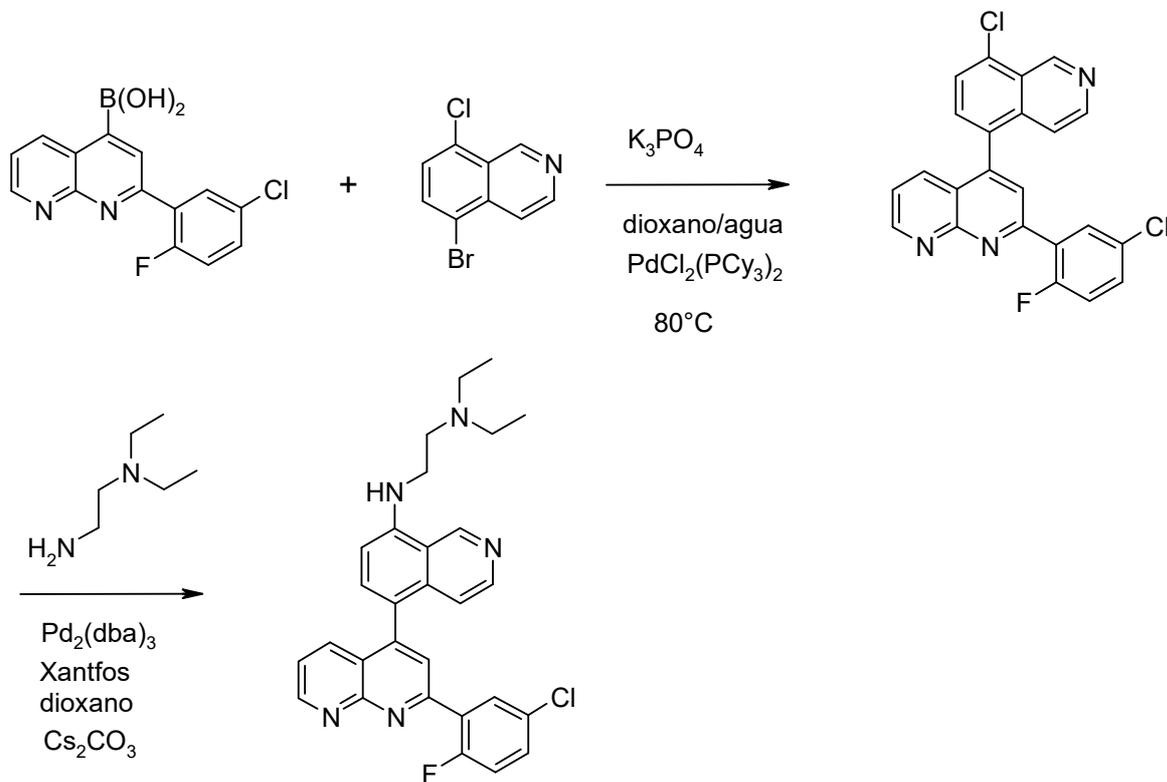
- 5 1. Una solución de 5,17 g (20 mmol) de 4-cloro-2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina en 40 ml de clorobenceno se trató con 2,05 ml (40 mmol) de bromo y se calentó hasta 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con clorobenceno. El residuo se repartió entre diclorometano y solución saturada de bicarbonato de sodio.
- 10 La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice para obtener 6-bromo-4-cloro-2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina como cristales de color amarillo; HPLC/EM (A) 2,72 min, [M+H] 339.
- 15 2. Una suspensión de 1,69 g (5,00 mmol) de 6-bromo-4-cloro-2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina, 1,04 g (5,00 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 2,12 g (10,0 mmol) de fosfato tripotásico trihidrato en 10 ml de 1,2-dimetoxietano se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 105 mg (0,15 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 días bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente; se añadió agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El residuo se secó al vacío y se cristalizó a partir de acetona/isopropanol para obtener 4-cloro-2-(2-fluoro-fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,8]naftiridina como cristales blanquecinos; HPLC/EM (A) 2,35 min, [M+H] 339.
- 20 3. Una suspensión de 1,25 g (3,68 mmol) de 4-cloro-2-(2-fluoro-fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,8]naftiridina, 1,22 g (4,78 mmol) de bis-pinacolato-diboro y 1,08 g (11,1 mmol) de acetato de potasio anhidro en 8 ml de THF se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 52 mg (0,074 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con 0,3 ml de ácido acético y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con agua, THF, agua y THF. El residuo se secó al vacío para obtener ácido [2-(2-fluorofenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1,8-naftiridin-4-il]borónico como un sólido de color negro; HPLC/EM (A) 1,77 min, [M+H] 349.
- 30 4. Una suspensión de 181 mg (1,00 mmol) de 6-óxido de 1-cloro-[2,6]naftiridina, 383 mg (1,1 mmol) de ácido [2-(2-fluorofenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1,8-naftiridin-4-il]borónico y 14 mg (0,02 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-

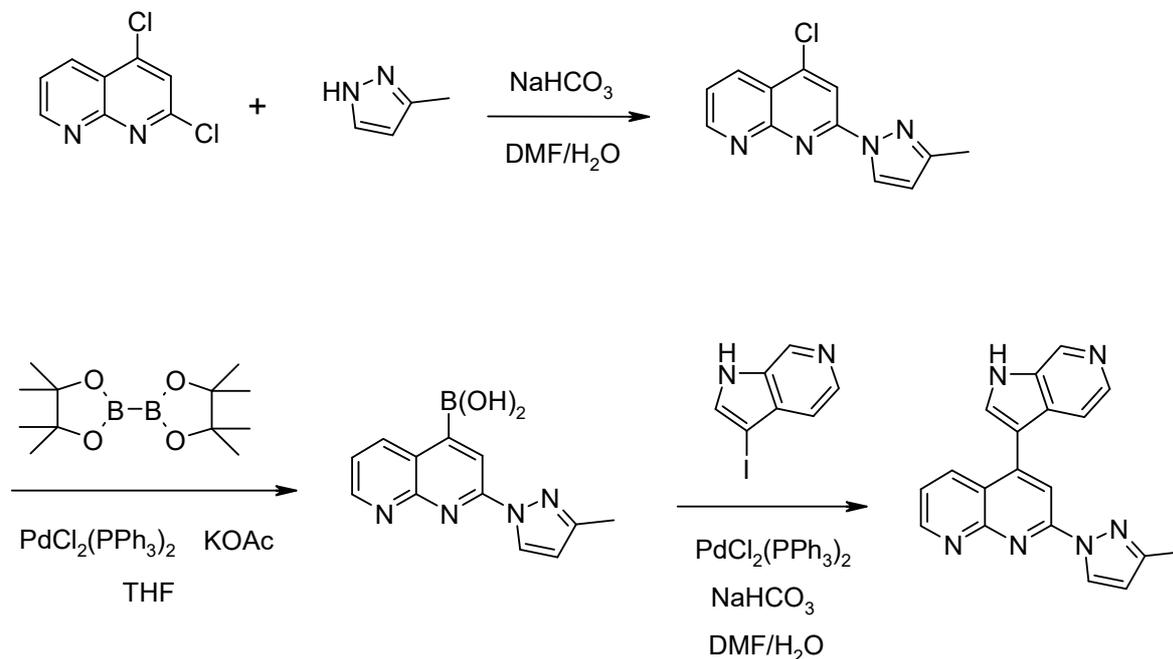
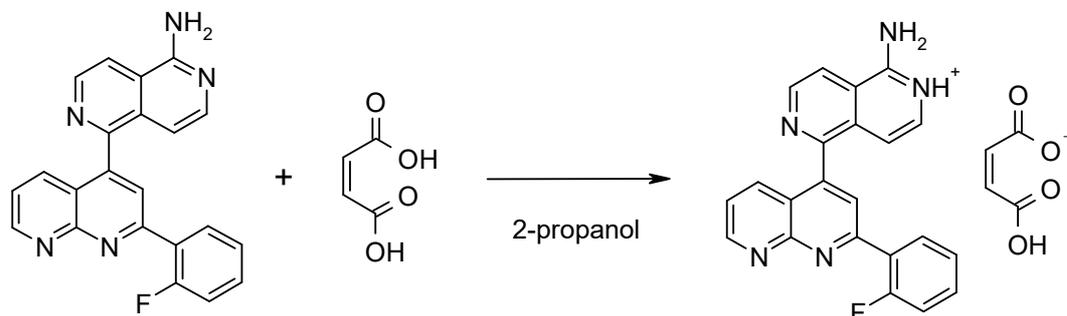
paladio(II) en 2 ml de DMF se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió una solución de 101 mg (1,2 mmol) de bicarbonato de sodio en 1 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a 80 °C. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El residuo se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 2-(2-fluoro-fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-oxi-[2,6]naftiridin-1-il)-[1,8]naftiridina como un sólido de color gris; HPLC/EM (A) 1,73 min, [M+H] 449.

5. Se añadieron lentamente 55,4 μ l (0,72 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a una suspensión de 267 mg (0,60 mmol) de 2-(2-fluoro-fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-oxi-[2,6]naftiridin-1-il)-[1,8]naftiridina en 1,2 ml de piridina. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y, a continuación, se añadió 1,0 ml de propilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol/acetato de etilo como eluyente para obtener 5-[2-(2-fluoro-fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina como cristales de color amarillo; HPLC/EM (A) 1,59 min, [M+H] 448.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ = 9,48 (d, $J=2,5$, 1H), 8,79 (d, $J=5,7$, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,20 (td, $J=7,9$, 1,8, 1H), 7,99 (m, 3H), 7,86 (d, $J=6,0$, 1H), 7,60 (ddd, $J=15,3$, 5,2, 1,8, 1H), 7,46 (td, $J=7,6$, 1,0, 1H), 7,40 (dd, $J=11,6$, 8,3, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,57 (d, $J=5,9$, 1H), 3,84 (s, 3H).

Ejemplo 47: Síntesis del compuesto 83 y compuesto 92



Ejemplo 48: Síntesis del compuesto 1185 **Ejemplo 49:** Síntesis de las diferentes formas salinas del compuesto 14

10 Una suspensión de 3,25 g (8,84 mmol) de 5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina en 90 ml de 2-propanol se calentó hasta 80 °C bajo agitación. A continuación, se añadieron 1,13 g (9,72 mmol) de ácido maleico y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con 2-propanol y *tert*-butil-metiléter. El residuo se secó al vacío para obtener maleato de 5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina como cristales de color beis.

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,20 (dd, $J=4,1, 1,9$, 1H), 8,91 (d, $J=5,7$, 1H), 8,44 (d, $J=5,7$, 1H), 8,21 (m, 3H), 8,09 (d, $J=2,2$, 1H), 7,98 (dd, $J=8,4, 1,9$, 1H), 7,78 (d, $J=6,5$, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,47 (td, $J=7,6, 1,0$, 1H), 7,42 (dd, $J=11,6, 8,3$, 1H), 6,63 (d, $J=6,5$, 1H), 6,19 (s, 2H).

Las sales siguientes se prepararon de forma análoga:

- 20 (a) Clorhidrato de 5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina,
 (b) Bis-metanosulfonato (dimesilato) de 5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina (utilizando 2,2 equivalentes de ácido metanosulfónico): cristales de color amarillo; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,66 (s, 1H), 9,33 (dd, $J=4,6, 1,8$, 1H), 9,12 (d, $J=5,7$, 1H), 8,67 (d, $J=5,9$, 1H), 8,31 (dd, $J=8,4, 1,8$, 1H), 8,26 (d, $J=2,0$, 1H), 8,22 (td, $J=7,9, 1,8$, 1H), 7,81 (dd, $J=8,4, 4,6$, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,50 (td, $J=7,6, 1,0$, 1H), 7,45 (dd, $J=11,7, 8,3$, 1H), 6,84 (m, 2H), 2,45 (s, 6H),
 25 (c) Sulfato de 5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina,
 (d) Fosfato de 5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina.

II. Ensayos

Ejemplo 50: Ensayo (enzimático) *in vitro* para la determinación de la eficacia de inhibidores de la inhibición de los efectos mediados por TGF-beta

5 El ensayo de quinasas se realizó como ensayo FlashPlate en placas de 384 pocillos. Se incubaron 31,2 nM de GST-ALK5, 439 nM de GST-Smad2 y 3 mM de ATP (con 0,3 μ Ci de 33 P-ATP/pocillo) en un volumen total de 35 μ l (20 mM de HEPES, 10 mM de $MgCl_2$, 5 mM de $MnCl_2$, 1 mM de DTT, 0,1 % de BSA, pH 7,4) sin o con sustancia problema (5-10 concentraciones) a 30 °C durante 45 min. La reacción se detuvo con 25 μ l de solución de EDTA 200 mM, se filtró con succión a temperatura ambiente después de 30 min y los pocillos se lavaron 3 veces con 100 μ l de solución de NaCl al 0,9 %. La radioactividad se midió en el TopCount. El valor de IC_{50} se calculó usando RS1. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Ejemplo 51: Inhibición de la fosforilación de Smad2/3 en células Mv1Lu mediante inhibidores del receptor quinasa I de TGF-beta

15 Este ensayo se usó para determinar la potencia inhibitoria de los compuestos sobre la fosforilación inducida por TGF-beta de Smad2 (Ser465/467) y Smad3 (Ser423/425). Se sembraron células Mv1-Lu (línea de células epiteliales de pulmón de visón *Mustela vison*; número ATCC: CCL-64) en DMEM (Invitrogen) suplementado con el 10 % de suero bovino fetal (Pan Biotech) a una densidad celular definida en placas de 24 o 96 pocillos (placa de 24 pocillos: $1,5 \times 10^5$ células por pocillo; placa de 96 pocillos: 4×10^4 células por pocillo). Los cultivos celulares se incubaron en DMEM a 37 °C y en CO_2 al 10 %. Al día siguiente, el medio se cambió y las células se mantuvieron sin suero durante 16-20 horas. Al día siguiente se añadieron a los pocillos diluciones seriadas de compuestos, se preincubaron durante 1,5 horas antes de añadir el ligando TGF-beta 1 recombinante (concentración final: 5 ng/ml; R&D Systems). Después de una hora de estimulación con el ligando, se prepararon los lisados y se analizaron usando un kit de ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (kit PathScan Phospho-Smad2, Cell Signaling Technologies). El ELISA detecta Smad2 fosforilado, así como Smad3 también fosforilado con el anticuerpo específico de fosforilación. Las células estimuladas con TGF-beta y las células no estimuladas sirvieron como controles positivo y negativo (control 100 % y fondo). La concentración del vehículo DMSO se mantuvo constante a 0,2 % (v/v) en todos los pocillos. La relación dosis-respuesta se ajustó usando algoritmos de ajuste de la curva del paquete de software de estadística RS1 (Brooks Automation Inc. RS/1- Statistical Tools Handbook. Versión 6.2) para determinar la concentración a la cual se consigue el 50 % de la inhibición máxima (IC_{50}) de la fosforilación de Smad2/3. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	Nombre	HPLC/EM tR [min]	HPLC/EM [M+H]	Actividad T β R (Ejemplo 50)		Actividad T β R (Ejemplo 51)	
				0	>10 μ M	0	>10 μ M
				+	1-10 μ M	+	1-10 μ M
				++	<1 μ M	++	<1 μ M
1	Formato de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(1H-pirrolo-[2,3-c]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina	1,57 (A)	375		++		++
2	2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-isoquinolin-5-il-[1,8]naftiridina	2,10 (A)	386		++		++
3	2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-(1H-pirrolo-[2,3-c]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina	1,58 (A)	409		++		++
4	5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina	1,65 (A)	401		++		++

5	Formato de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-3-il]-[1,8]naftiridina	1,63 (A)	433		++
6	5-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-1-ilamina	1,26 (A)	364	++	++
7	2-(6-Metil-piridin-2-il)-4-[2,6]naftiridin-1-il-[1,8]naftiridina	1,54 (A)	350	++	+
8	5-[2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-1-ilamina	1,75 (A)	435	++	++
9	5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-1-ilamina	1,51 (A)	367	++	++
10	5-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-1-ilamina	145 (A)	385	++	++
11	5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina	1,46 (A)	402	++	++
12	2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-furo[2,3-c]piridin-3-il-[1,8]naftiridina	1,86 (A)	376	++	++
13	3-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-furo[2,3-c]piridin-7-ilamina	1,39 (A)	391	++	++
14	5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina	1,41 (A)	368	++	++
15	8-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-quinazolin-4-ilamina	1,41 (A)	368		+
16	2-(2-Fluoro-fenil)-4-(8-nitro-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina	2,15 (A)	397		++
17	2-(2-Fluoro-fenil)-4-(8-metoxi-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina	1,74 (A)	382	++	++

18	4-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina	1,91 (A)	354	+	0
19	2-(2-Fluoro-fenil)-4-isoquinolin-5-il-[1,8]naftiridina	1,87 (A)	352	++	++
20	Clorhidrato de 5-[2-(2,5-difluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina	1,38 (A)	386	++	++
21	Clorhidrato de 5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina	1,10 (A)	365	++	++
22	Clorhidrato de 5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-ilamina	1,54 (A)	401	++	++
23	2-(2-Fluoro-fenil)-4-[2,6]naftiridin-1-il-[1,8]naftiridina	1,93 (A)	353	+	+
24	4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina	2,09 (A)	388	++	+
25	2-(2-Fluoro-fenil)-4-[8-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isoquinolin-5-il]-[1,8]naftiridina	1,34 (B)	481	++	++
26	5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-8-metoxi-isoquinolin-1-ilamina	1,59 (A)	397		
32	1-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-4-metoxi-pirido[3,4-d]piridazina	1,91 (A)	384	++	0
35	2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[2,6]naftiridin-1-il-[1,8]naftiridina	2,00 (A)	387	++	++
36	8-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ilamina	1,47 (A)	369		0

ES 2 792 799 T3

37	5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[1,7]naftiridina	2,01 (A)	387	++	+
38	5-[2-(2,5-Di-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-il-amina	1,50 (A)	385	++	++
39	2-{5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-iloxi}-etanol	1,53 (A)	412		++
40	2-(2-Fluoro-fenil)-4-(5-metoxi-[2,6]naftiridin-1-il)-[1,8]naftiridina	2,33 (A)	383	0	0
41	5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-ilamina	1,33 (A)	367		++
42	4-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,7]naftiridin-1-ilamina	1,40 (A)	368		
48	5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-8-metoxi-isoquinolin-3-ilamina	1,82 (A)	397		
49	5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-3-ilamina	2,06 (A)	401		0
50	2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(8-nitro-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina	2,30 (A)	431		
62	5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-6-ilamina	1,48 (A)	367	++	+
64	2-(2-Fluoro-fenil)-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-8-il]-[1,8]naftiridina	1,87 (A)	432	+	++
65	2-(2-Fluoro-fenil)-4-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-isoquinolin-5-il]-[1,8]naftiridina	1,84 (A)	432	++	++
66	1-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-3-ilamina	1,66 (A)	368	++	++

ES 2 792 799 T3

67	4-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(2-hidroxi-etil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona	1,56 (A)	413	++	+
68	4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(2-hidroxi-etil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona	1,74 (A)	447	++	++
69	N-{5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]-acetamida	1,64 (A)	410	++	
70	2-(2-Fluoro-fenil)-4-(6-metoxi-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina	1,53 (A)	382	++	++
71	2-Dimetilamino-N-{5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]-acetamida	1,64 (B)	453	+	+
72	4-[2-(2,5-Di-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(2-hidroxi-etil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona	1,62 (A)	431	++	++
73	N-{5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]-2-metoxi-acetamida	1,76 (B)	440	+	+
74	4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-metil-2H-[2,7]naftiridin-1-ona	1,89 (A)	417	++	++
75	4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(3-hidroxi-propil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona	1,78 (A)	461	++	++
76	4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona	1,58 (A)	516	+	+

77	2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[1-(2-morfolin-4-il-etoxi)-[2,7]naftiridin-4-il]-[1,8]naftiridina	1,67 (A)	516	++	++
78	2-(2-Fluoro-fenil)-4-[1-(2-morfolin-4-il-etoxi)-[2,7]naftiridin-4-il]-[1,8]naftiridina	1,50 (A)	482	++	+
79	2-{1-Amino-5-[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-iloxi}-etanol	1,79 (B)	427	++	++
80	5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2H-[2,6]naftiridin-1-ona	1,67 (A)	369		
81	4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(2,3-dihidroxi-propil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona	1,67 (A)	477	++	++
82	(2-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-iloxi}-etil)-dimetilamina	1,40 (A)	473	++	++
83	2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-(8-cloro-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina	2,47 (A)	420	++	++
84	5-[2-(5-Metil-furan-2-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina	1,52 (B)	354	++	++
85	N-{5-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-6-il]-acetamida	1,49 (A)	409	+	0
86	(2-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-iloxi}-etil)-dietilamina	1,46 (A)	501	++	++

ES 2 792 799 T3

87	5-(2-Fenil-[1,8]naftiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-ilamina	1,36 (A)	350	++	++
89	4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2H-[2,7]naftiridin-1-ona	1,69 (A)	403	++	++
90	5-[2-(2-Cloro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina	1,42 (A)	384	++	+
91	4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona	1,43 (A)	500	++	++
92	N'-(5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-il)-N,N-dietil-etano-1,2-diamina	1,45 (A)	500	++	++
93	2-Fenil-4-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina		323		
94	2-(2,6-Dimetoxifenil)-4-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina		383		
95	4-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridina		391		
96	2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina		409		
97	2-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-4-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina		355		
98	(2-{4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,7]naftiridin-1-iloxi}-etil)-dietilamina	1,62 (A)	502	++	++

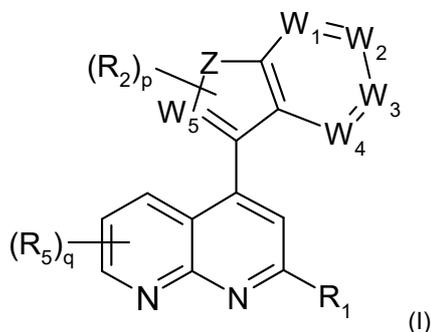
ES 2 792 799 T3

99	2-(2,5-Difluorofenil)-4-(8-metoksi-isoquinolin-5-il)-[1,8]naftiridina	1,80 (A)	400	++	++
100	2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-4-[1-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-[2,7]naftiridin-4-il]-[1,8]naftiridina	1,55 (A)	500	++	++
101	2-Furan-2-il-4-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina	1,18 (A)	313	++	++
102	2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-4-[8-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-isoquinolin-5-il]-[1,8]naftiridina	1,40 (A)	499	++	++
103	(2-{5-[2-(2,5-Difluorofenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isoquinolin-8-iloksi}-etil)-dietilamina	1,42 (A)	485	++	++
104	4-[2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(2-dietilamino-etil)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona	1,47 (A)	502	+	+
105	4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(4-trifluorometilfenil)-[1,8]naftiridina		391		
107	4-[2-(2,5-Difluorofenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2H-[2,7]naftiridin-1-ona	1,57 (A)	387	++	++
108	2-(2-Metilfuran-3-il)-4-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina	1,25 (A)	327	++	++
109	5-[2-(2,6-Difluorofenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina	1,36 (A)	386	++	0

110	4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-[1,7]naftiridin-2-ona	1,59 (A)	516	+	0
111	4-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[1,7]naftiridina	2,30 (B)	353	++	0
112	4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-[1,7]naftiridina	1,64 (A)	516	++	++
113	4-[2-(2-Fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[1,7]naftiridin-8-ilamina	1,75 (B)	368	++	++
114	5-(5-Amino-[2,6]naftiridin-1-il)-7-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-2-ilamina	1,41 (B)	383	++	++
115	2-(2-Fluoro-fenil)-4-(4-metoxi-[2,6]naftiridin-1-il)-[1,8]naftiridina	2,49 (B)	353	++	++
116	5-[2-(2-Fluoro-fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamina	1,59 (A)	448	0	0
117	5-(1-Amino-isoquinolin-5-il)-7-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-2-ilamina	1,57 (B)	382	++	++
118	2-(3-Metil-pirazol-1-il)-4-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina	1,29 (A)	327	++	++
119	4-Isoquinolin-5-il-2-(2-metil-furan-3-il)-[1,8]naftiridina	1,63 (A)	338		
120	2-(2-Fluoro-fenil)-4-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-[1,8]naftiridina		342		

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5

donde:

W_1, W_2, W_3, W_4 indican independientemente entre sí N o CR^3 ,

10

W_5 indica N o C, preferiblemente indica N o CR^3 , más preferiblemente indica N,

Z indica C=C, $N(R^4)CO$, NR^4 , O, $CON(R^4)$, S, CH o N=N,

15

R^1 indica un arilo monocíclico con 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C o un heteroarilo monocíclico con 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, cada uno de los cuales puede estar sustituido independientemente con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF_3 u OY,

20

R^2 indica H, Hal, A, $-(CYY)_n-OY$, $-(CYY)_n-NYY$, $-(CYY)_n-Het$, SY, NO_2 , CN, COOY, $-CO-NYY$, $-NY-COA$, $-NY-SO_2A$, $-SO_2-NYY$, $S(O)_m A$, $-CO-Het$, $-O(CYY)_n-OY$, $-O(CYY)_n-NYY$, $-O(CYY)_n-Het$, $-NH-COOA$, $-NH-CO-NYY$, $-NH-COO-(CYY)_n-NYY$, $-NH-COO-(CYY)_n-Het$, $-NH-CO-NH-(CYY)_n-NYY$, $-NH-CO-NH-(CYY)_n-Het$, $-OCO-NH-(CYY)_n-NYY$, $-OCO-NH-(CYY)_n-Het$, CHO, COA o un arilo monocíclico con 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C o un heteroarilo monocíclico con 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, donde cada arilo monocíclico y heteroarilo monocíclico puede estar sustituido independientemente con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF_3 u OY,

25

30

R^3 indica H, OY, NYY, NY-COY, NY-CO- $(CYY)_n-OY$, NY-COY-NYY, NY- $(CYY)_n-NYY$, O- $(CYY)_n-NYY$ u O- $(CYY)_n-Het$,

R^4 indica H, A, $-(CYY)_o-Het$, $-(CYY)_o-NYY$ o $-(CYY)_o-OY$,

35

R^5 indica H, A, OY, NYY o Het,

Y indica H o A, en caso de $-(CYY)_{n/o}$ Y indica H, A u OH,

40

A indica un alquilo ramificado o no ramificado con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, en el que 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente entre sí por Hal; alternativamente, A indica cicloalquilo con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono,

45

Het indica un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado o insaturado con 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, que pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF_3 , OY,

50

Hal indica F, Cl, Br o I,

m indica 0, 1 o 2,

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

o indica 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente si Z es NR⁴, o adicionalmente indica 2, 3 o 4,

p indica 0, 1, 2 o 3,

q indica 0, 1, 2 o 3,

y las sales, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuesto según la reivindicación 1, con la condición adicional de que W₅ indique N y/o Z indique C=C, N(R⁴)CO, NR⁴, O, CON(R⁴), S, CH o N=N, y las sales, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, donde Z se selecciona entre el grupo compuesto por:

- (a) C=C, o
- (b) N(R⁴)CO, o
- (c) NR⁴, o
- (e) O, o
- (f) CON(R⁴),

y preferiblemente es C=C,

y las sales, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde

- (a) W₁, W₃, W₄ indican independientemente entre sí CR³, y W₂ indica N, o
- (b) W₂, W₃, W₄, indican independientemente entre sí CR³, y W₁ indica N, o
- (c) W₁, W₂, W₄ indican independientemente entre sí CR³, y W₃ indica N, o
- (d) W₁, W₂, W₃, W₄ indican independientemente entre sí CR³, o
- (e) W₁, W₃ indican independientemente entre sí CR³, y W₂, W₄ indica N,

y las sales, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde

R¹ indica fenilo, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF₃ u OY,

y las sales, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde

R² está ausente o indica H, A, Hal, -(CYY)_n-OY, NO₂, -(CYY)_n-NYY, -(CYY)_n-Het, -O-(CYY)_n-Het, -O-(CYY)_n-OY, -O-(CYY)_n-NYY, NY-(CYY)_n-NYY, NY-COY o un heteroarilo monocíclico con 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, donde el heteroarilo monocíclico puede estar sustituido independientemente con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF₃ u OY,

y las sales, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

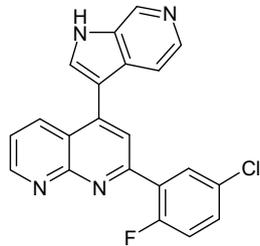
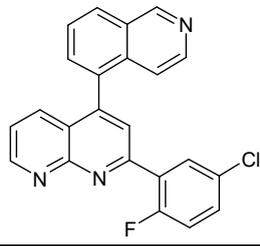
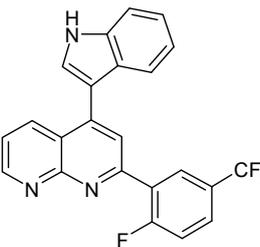
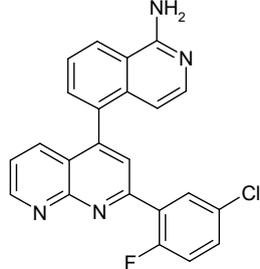
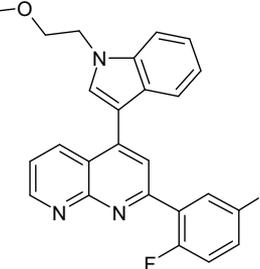
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde

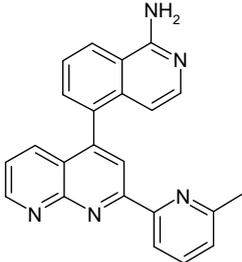
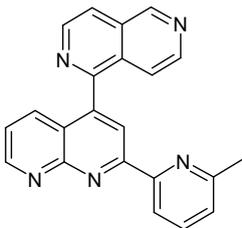
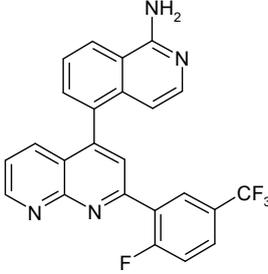
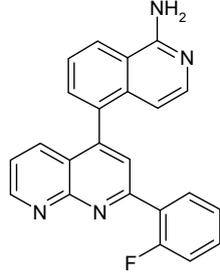
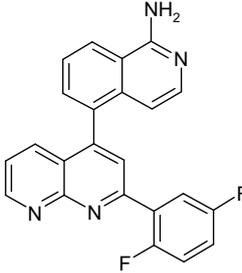
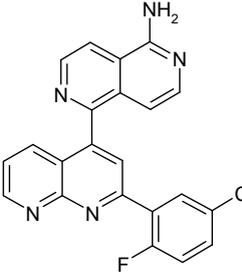
W₁, W₃, W₄ indican independientemente entre sí CR³, y
 W₂, W₅ indica N, y
 Z indica C=C, y

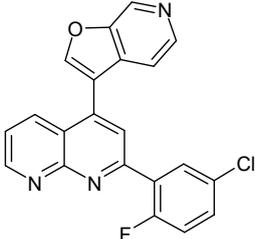
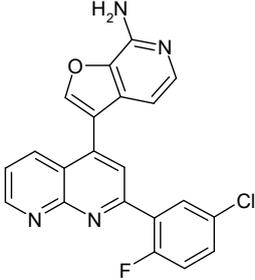
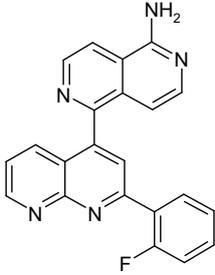
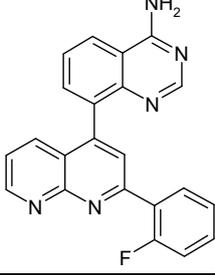
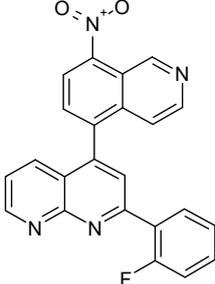
R¹ indica fenilo, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF₃ u OY, y las sales, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

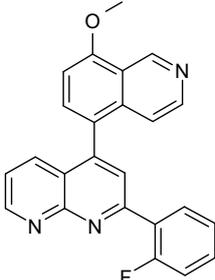
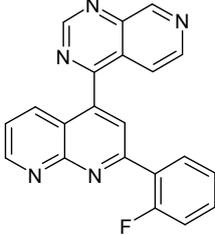
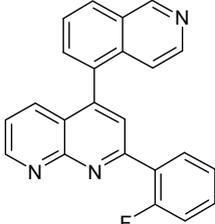
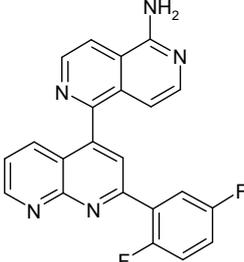
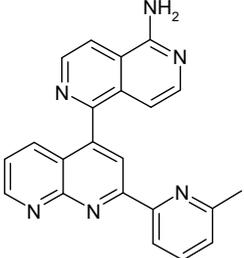
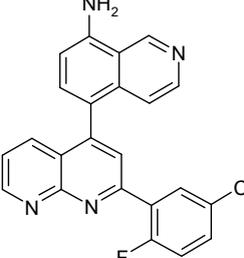
5

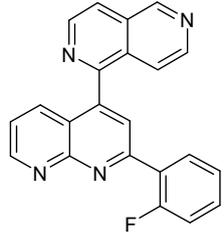
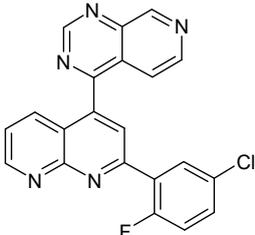
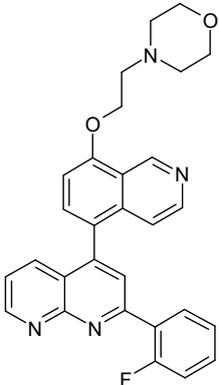
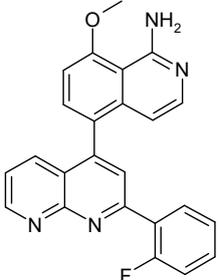
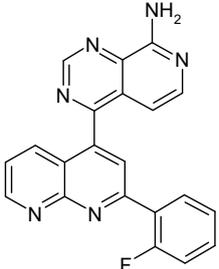
8. Compuesto seleccionado a partir del grupo compuesto por:

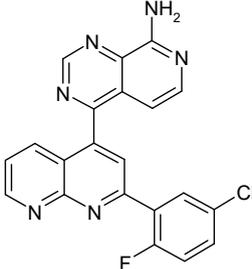
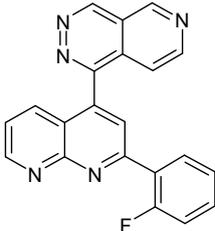
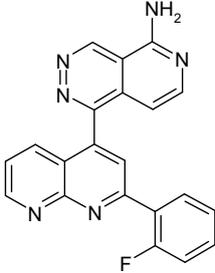
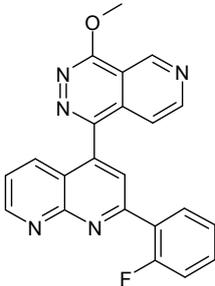
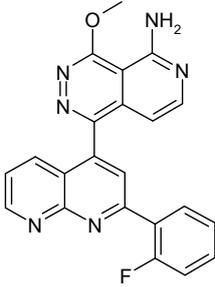
Compuesto 1	
Compuesto 2	
Compuesto 3	
Compuesto 4	
Compuesto 5	

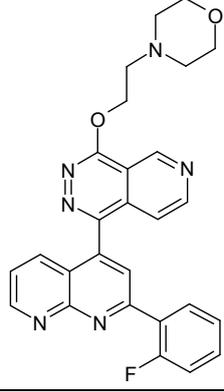
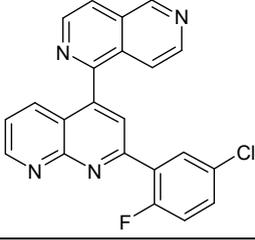
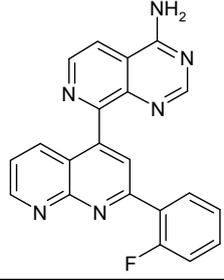
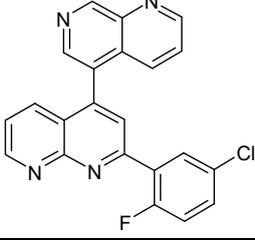
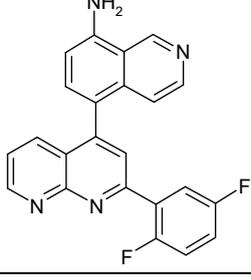
Compuesto 6	
Compuesto 7	
Compuesto 8	
Compuesto 9	
Compuesto 10	
Compuesto 11	

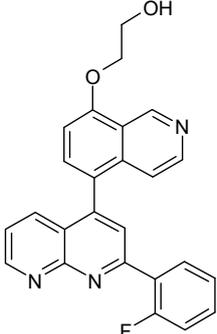
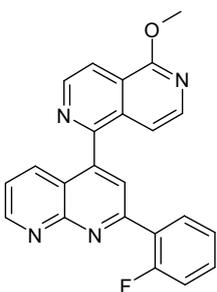
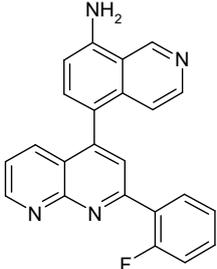
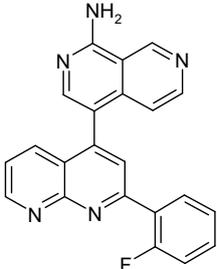
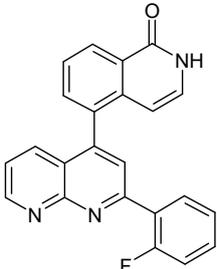
Compuesto 12	
Compuesto 13	
Compuesto 14	
Compuesto 15	
Compuesto 16	

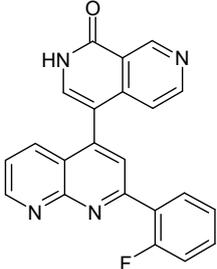
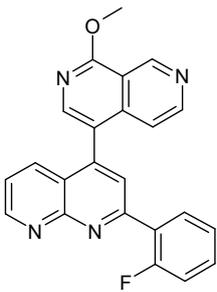
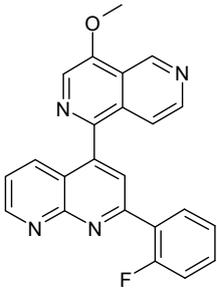
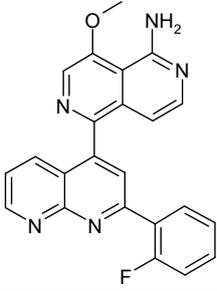
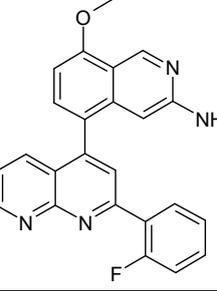
Compuesto 17	
Compuesto 18	
Compuesto 19	
Compuesto 20	
Compuesto 21	
Compuesto 22	

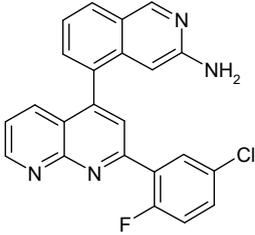
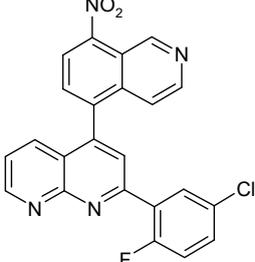
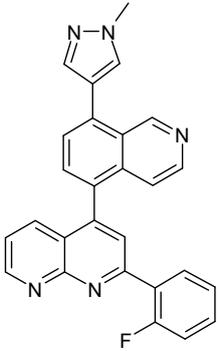
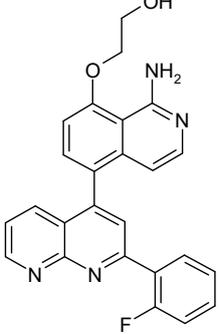
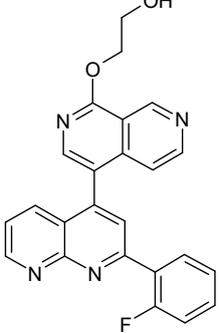
Compuesto 23	
Compuesto 24	
Compuesto 25	
Compuesto 26	
Compuesto 28	

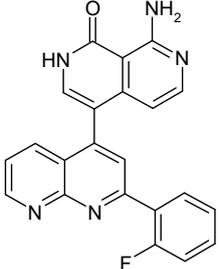
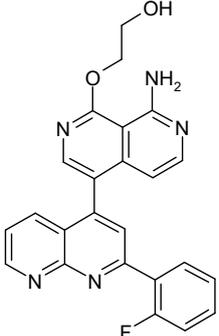
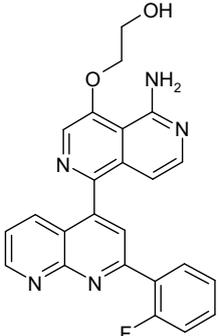
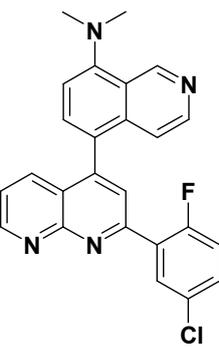
Compuesto 29	
Compuesto 30	
Compuesto 31	
Compuesto 32	
Compuesto 33	

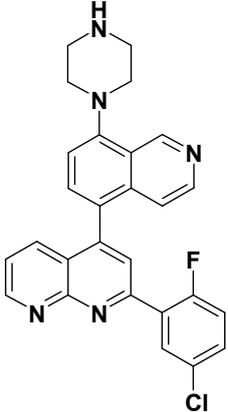
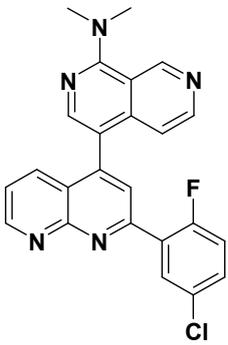
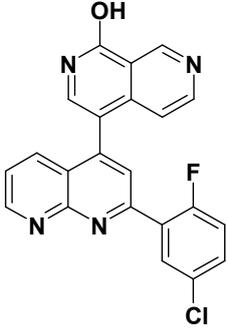
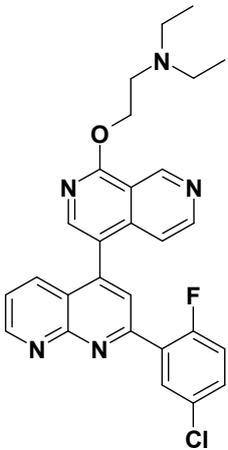
Compuesto 34	
Compuesto 35	
Compuesto 36	
Compuesto 37	
Compuesto 38	

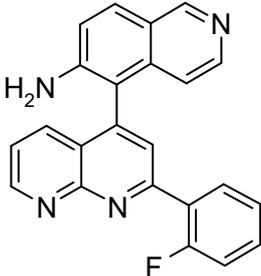
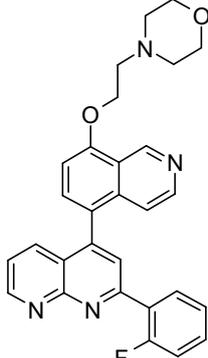
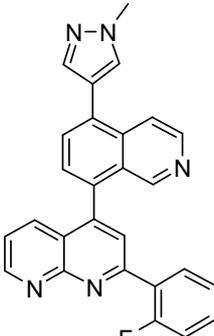
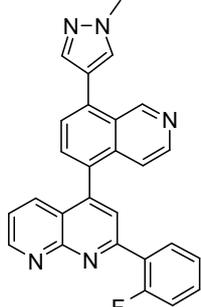
Compuesto 39	
Compuesto 40	
Compuesto 41	
Compuesto 42	
Compuesto 43	

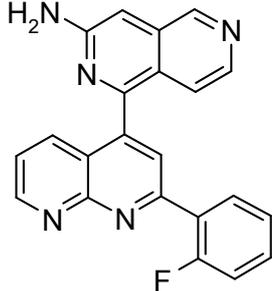
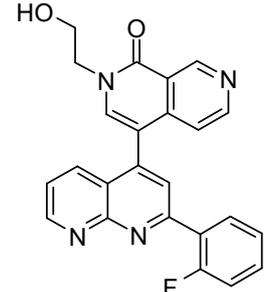
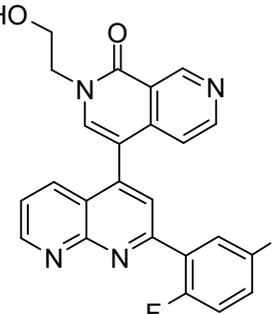
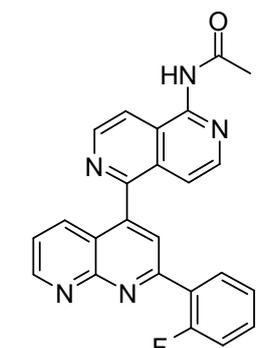
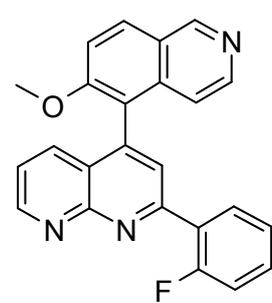
Compuesto 44	 <chem>O=C1CN=C2C=CC=CN2C1c3ccc(F)cc3</chem>
Compuesto 45	 <chem>COC1=CN=C2C=CC=CN2C1c3ccc(F)cc3</chem>
Compuesto 46	 <chem>COC1=CN=C2C=CC=CN2C1c3ccc(F)cc3</chem>
Compuesto 47	 <chem>COC1=NC(N)=C2C=CC=CN2C1c3ccc(F)cc3</chem>
Compuesto 48	 <chem>COC1=CC(N)=NC(N)=C2C=CC=CN2C1c3ccc(F)cc3</chem>

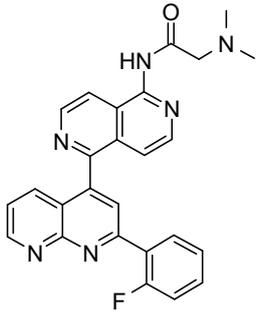
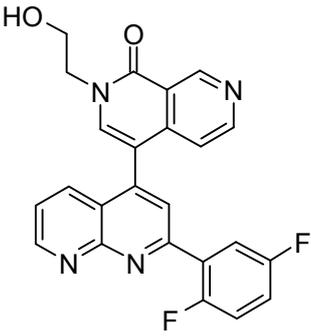
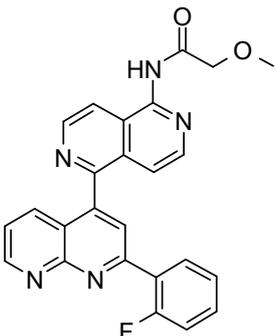
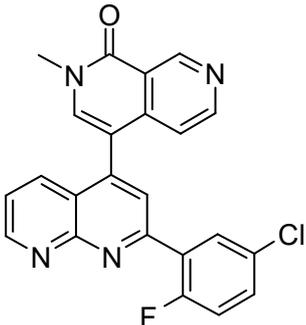
Compuesto 49	
Compuesto 50	
Compuesto 51	
Compuesto 52	
Compuesto 53	

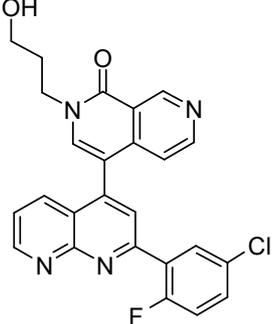
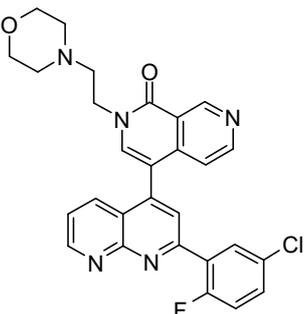
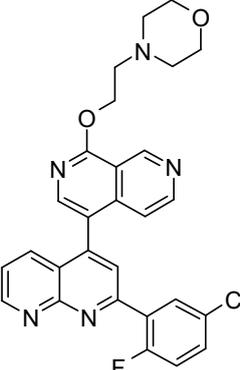
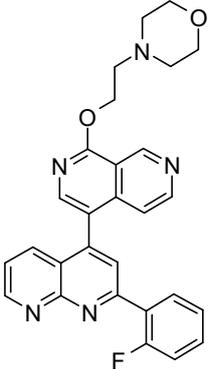
Compuesto 54	 <chem>Nc1ccn(c1=O)C2=CC=CC=C2F</chem>
Compuesto 55	 <chem>Nc1cc(O)nc1C2=CC=CC=C2F</chem>
Compuesto 56	 <chem>Nc1cc(O)nc1C2=CC=CC=C2F</chem>
Compuesto 57	 <chem>CN(C)c1ccncc1C2=CC=CC=C2FCl</chem>

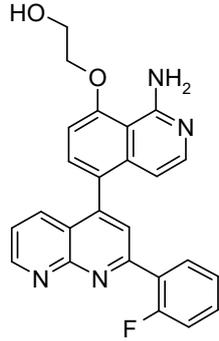
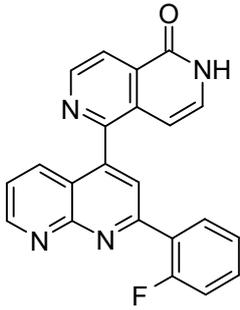
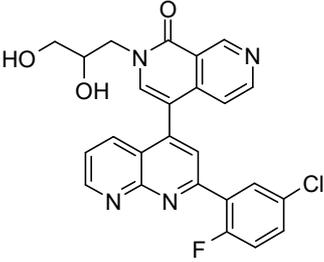
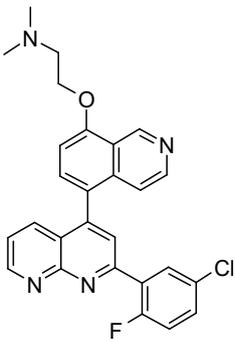
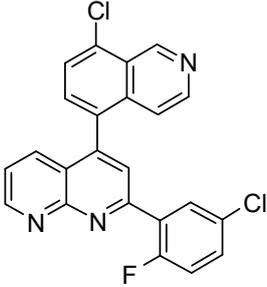
<p>Compuesto 58</p>	
<p>Compuesto 59</p>	
<p>Compuesto 60</p>	
<p>Compuesto 61</p>	

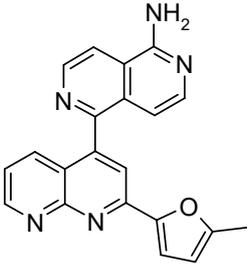
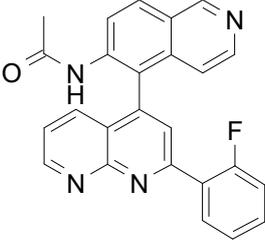
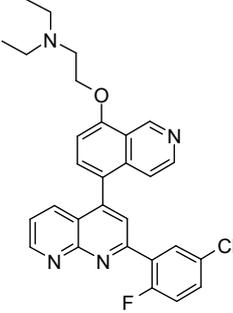
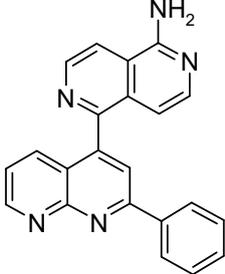
Compuesto 62	 <chem>Nc1ccc2nc3c(ncn3c2c1-c1ccc(F)cc1)c4cccnc4</chem>
Compuesto 63	 <chem>C1CCN(C1)CCOC2=CC=C(C=C2)c3cc4c(ncn4c3c5ccc(F)cc5)c6cccnc6</chem>
Compuesto 64	 <chem>Cn1cnc1c2cc3c(ncn3c2c4ccc(F)cc4)c5cccnc5</chem>
Compuesto 65	 <chem>Cn1cnc1c2cc3c(ncn3c2c4ccc(F)cc4)c5cccnc5</chem>

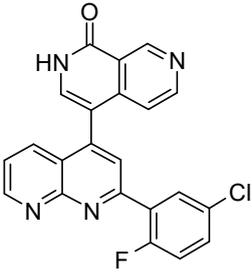
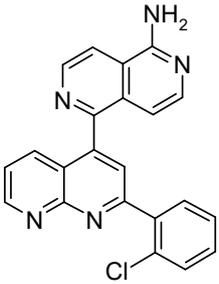
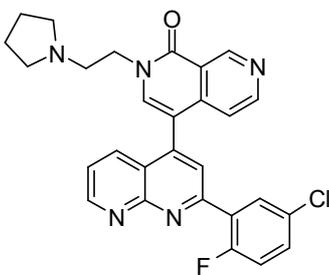
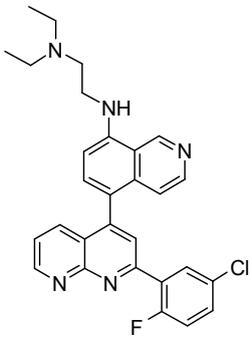
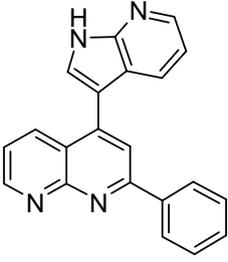
Compuesto 66	
Compuesto 67	
Compuesto 68	
Compuesto 69	
Compuesto 70	

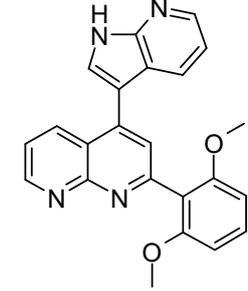
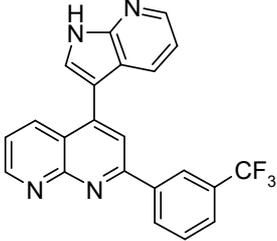
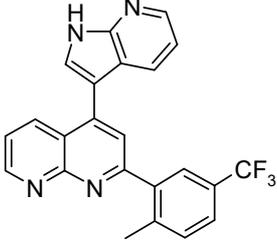
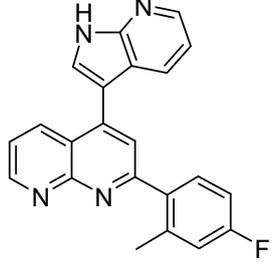
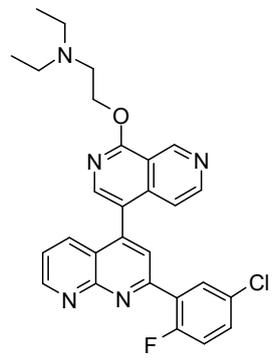
Compuesto 71	
Compuesto 72	
Compuesto 73	
Compuesto 74	

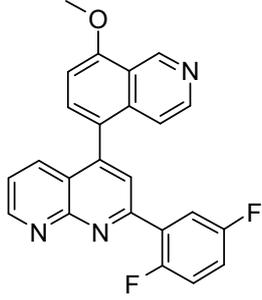
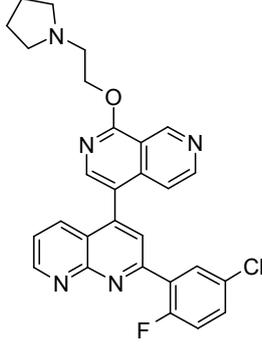
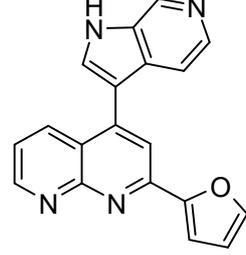
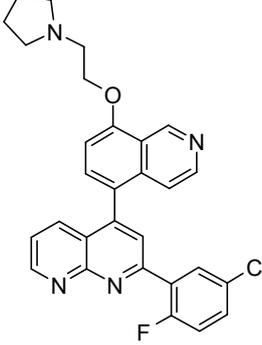
Compuesto 75	 <chem>OCCN1C(=O)C=C2C=CC=N2C1=C3C=CC=C3C=C4C=CC=C4C(F)=C5C=CC=C5Cl</chem>
Compuesto 76	 <chem>C1CCN(C1)CN2C(=O)C=C3C=CC=N3C2=C4C=CC=C4C=C5C=CC=C5C(F)=C6C=CC=C6Cl</chem>
Compuesto 77	 <chem>C1CCN(C1)CCOC2C(=O)C=C3C=CC=N3C2=C4C=CC=C4C=C5C=CC=C5C(F)=C6C=CC=C6Cl</chem>
Compuesto 78	 <chem>C1CCN(C1)CCOC2C(=O)C=C3C=CC=N3C2=C4C=CC=C4C=C5C=CC=C5C(F)=C6C=CC=C6</chem>

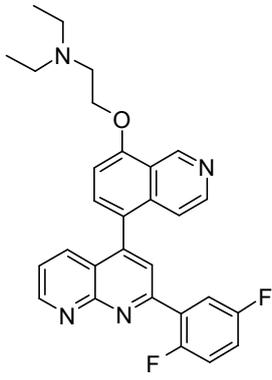
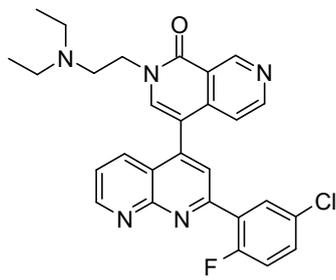
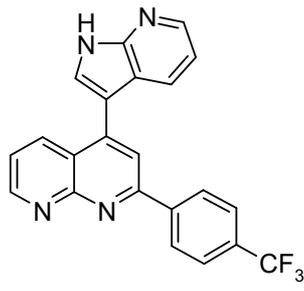
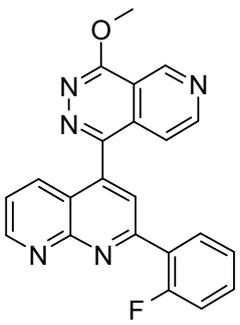
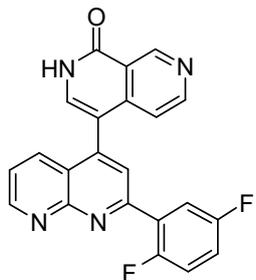
Compuesto 79	
Compuesto 80	
Compuesto 81	
Compuesto 82	
Compuesto 83	

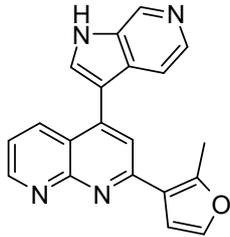
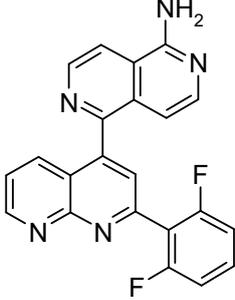
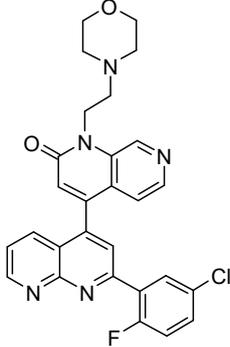
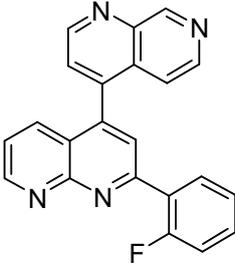
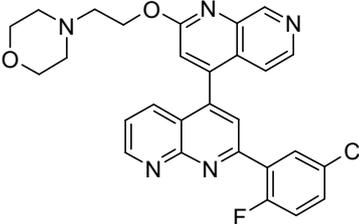
Compuesto 84	
Compuesto 85	
Compuesto 86	
Compuesto 87	

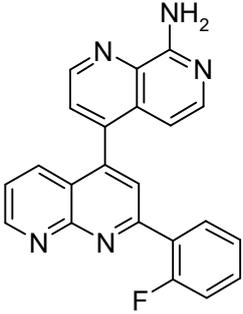
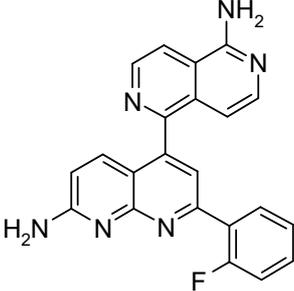
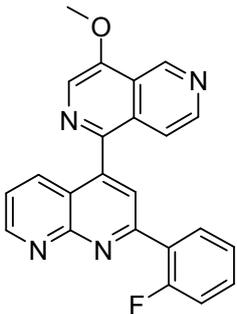
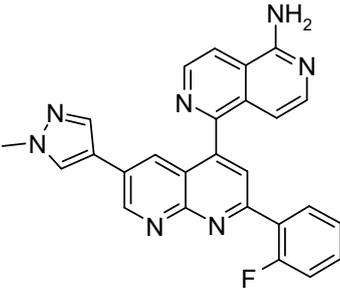
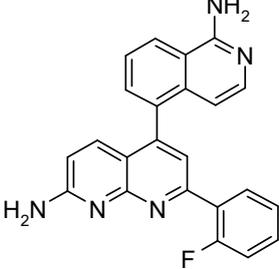
Compuesto 89	 <chem>O=C1C=CN=C2C=CC=CN12c1ccc(Cl)c(F)c1</chem>
Compuesto 90	 <chem>Nc1ccc2nc3ccccc3n2c1</chem>
Compuesto 91	 <chem>O=C1C=CN=C2C=CC=CN12c1ccc(Cl)c(F)c1CN3CCCC3</chem>
Compuesto 92	 <chem>CCN(CC)CCNC1=CC=C2C=CC=CN12c1ccc(Cl)c(F)c1</chem>
Compuesto 93	 <chem>C1=CN=C2C=CC=CN12c1ccc2c[nH]c2</chem>

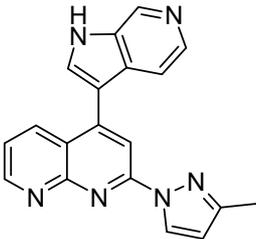
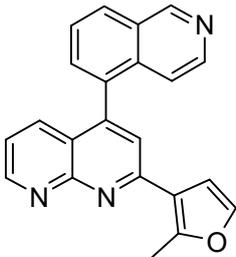
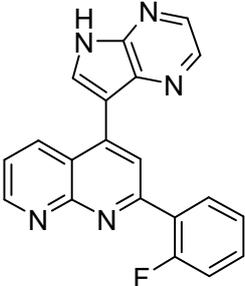
Compuesto 94	
Compuesto 95	
Compuesto 96	
Compuesto 97	
Compuesto 98	

Compuesto 99	 <chem>COc1ccc2c(c1)cnc2-c1cc(F)c(F)cn1</chem>
Compuesto 100	 <chem>Clc1ccc(F)cc1-c1cc2c(c1)cnc2-c1cc(OCCN3CCCC3)cn1</chem>
Compuesto 101	 <chem>c1ccoc1-c1cc2c(c1)cnc2-c1cc(F)c(F)cn1</chem>
Compuesto 102	 <chem>Clc1ccc(F)cc1-c1cc2c(c1)cnc2-c1cc(OCCN3CCCC3)cn1</chem>

Compuesto 103	
Compuesto 104	
Compuesto 105	
Compuesto 106	
Compuesto 107	

Compuesto 108	
Compuesto 109	
Compuesto 110	
Compuesto 111	
Compuesto 112	

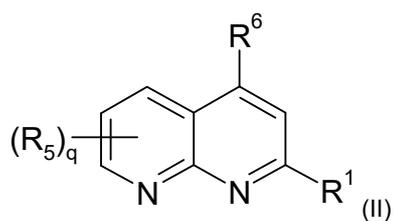
Compuesto 113	
Compuesto 114	
Compuesto 115	
Compuesto 116	
Compuesto 117	

<p>Compuesto 118</p>	
<p>Compuesto 119</p>	
<p>Compuesto 120</p>	

y las sales, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5 9. Proceso para la producción de un compuesto de fórmula (I) que comprende las etapas de:

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



10

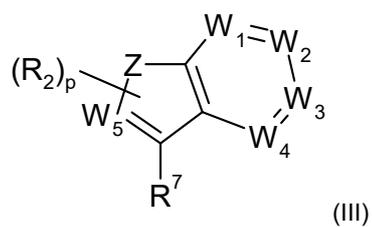
donde

R⁶ indica Hal o B(OH)₂, y

R¹, R⁵, q y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

15

con un compuesto de fórmula (III)

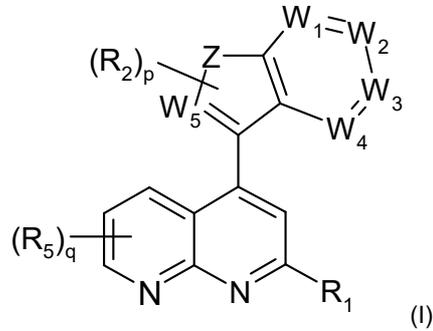


donde

R⁷ indica Hal, ácido borónico o un éster de ácido borónico, y
R², p, Z, W₁, W₂, W₃, W₄, W₅ y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

5

para obtener el compuesto de fórmula (I)



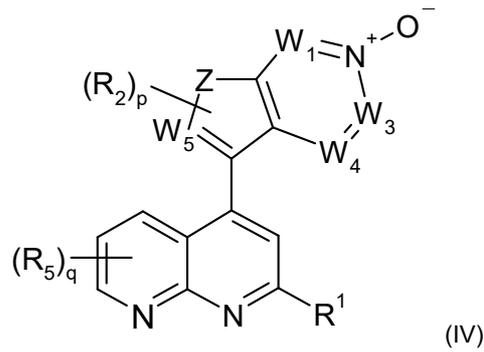
donde

10

R¹, R², R⁵, p, q, Z, W₁, W₂, W₃, W₄ y W₅ tienen el significado que se define anteriormente,

o

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



15

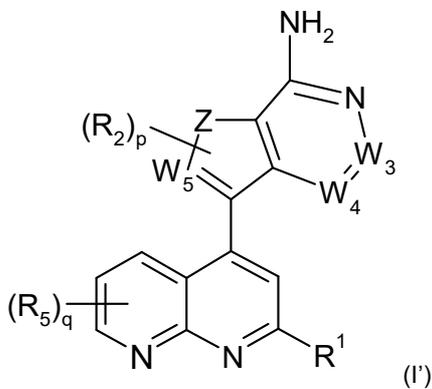
donde

R¹, R², R⁵, p, q, Z, W₁, W₃, W₄ y W₅ tienen el significado que se define anteriormente,

20

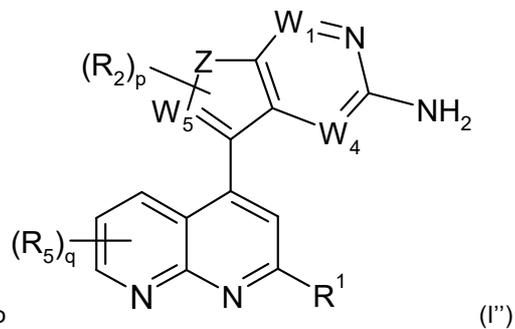
con cloruro de alquil o arilsulfonilo, como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo, piridina o alquilpiridina y una alquilamina primaria, como etanolamina, propilamina o butilamina,

para obtener el compuesto de fórmula (I') y/o (I'')



25

donde



y/o

R^1 , R^2 , R^5 , p, q, Z, W_1 , W_3 , W_4 y W_5 tienen el significado que se define anteriormente y para la fórmula (I') W_1 es CR^3 con R^3 siendo NYY e Y siendo H y W_2 es N y para la fórmula (I'') W_3 es CR^3 con R^3 siendo NYY e Y siendo H y W_2 es N,

5 y opcionalmente

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

- 10 **10.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de proteínas que consumen ATP, preferiblemente, el receptor quinasa de TGF-beta, RON, TAK1, PKD1, MINK1, SAPK2-alfa, SAPK2-beta y/o CHK2.
- 15 **11.** Medicamento que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 **12.** Medicamento según la reivindicación 11 que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir del grupo compuesto por: «cáncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores originados en el cerebro y/o el sistema nervioso y/o las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer renal, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores del tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores hepáticos, tumores de cabeza, tumores de cuello, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, timoma, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcítico, carcinomas bronquiales, cáncer de mama, carcinomas de mama, cáncer intestinal, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto, tumores ginecológicos, tumores de ovario/tumores ováricos, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, carcinomas de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, carcinoma de cuerpo uterino, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de vejiga, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma epitelial escamoso, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia monocítica, leucemias crónicas, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática crónica, leucemias agudas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfática aguda, linfomas, enfermedades oftalmológicas, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, rechazo de trasplante, crecimiento metastásico, fibrosis, restenosis, infección por VIH, aterosclerosis, inflamación y trastornos de la curación de heridas, angiogénesis, sistema cardiovascular, hueso, SNC y/o SNP».
- 35 **13.** El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, en el que dicho medicamento comprende al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.
- 40 **14.** El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.
- 45 **15.** Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que, opcionalmente, además comprende al menos un compuesto adicional que se selecciona a partir del grupo formado por excipientes, agentes auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o una sustancia farmacéuticamente activa adicional distinta al compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 50 **16.** Kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o al menos una composición farmacéutica según la reivindicación 15 y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional distinta al compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.