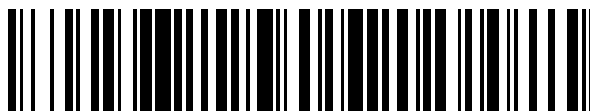


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 252**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2012 E 17208408 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 3366293**

54 Título: **Dihidronaftiridinas y compuestos relacionados útiles como inhibidores de quinasas para el tratamiento de enfermedades proliferativas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.12.2020

73 Titular/es:

**DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
643 Massachusetts, Suite 200
Lawrence, Kansas 66044, US**

72 Inventor/es:

**FLYNN, DANIEL L.;
KAUFMAN, MICHAEL D. y
PETILLO, PETER A.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 797 252 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

Dihidronaftiridinas y compuestos relacionados útiles como inhibidores de quinasas para el tratamiento de enfermedades proliferativas

5

Antecedentes de la invención

c-KIT (también conocido como KIT, CD117, y receptor del factor citoblástico) es una proteína tirosina quinasa transmembrana de 145 kDa que actúa como un receptor de tipo III (Pereira et al. J. Carcin. 2005, 4, pág. 19). El protooncogén *c-KIT*, situado en el cromosoma 4q11-21, codifica el receptor c-KIT, cuyo ligando es el factor citoblástico (SCF, factor de acero, ligando de kit, factor de crecimiento de mastocitos, Morstyn, G. et al. Oncology 1994, 51(2), pág. 205; Yarden, Y. et al. Embo. J. 1987, 6(11), pág. 3341). El receptor tiene actividad de proteína tirosina quinasa y su unión al ligando SCF conduce a la autofosforilación de c-KIT y su asociación con sustratos tales como la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). La fosforilación de la tirosina mediante las proteínas tirosina quinasa es de especial importancia en la señalización celular y puede mediar señales de los principales procesos celulares, tales como proliferación, supervivencia, diferenciación celular, apoptosis, unión, invasividad y migración. Los defectos en c-Kit son una causa del piebaldismo, una anomalía en el desarrollo genético autosómico dominante de la pigmentación caracterizado por manchas congénitas de piel blanca y cabello que carecen de melanocitos. Las mutaciones de aumento de función del gen *c-KIT* y la expresión de c-KIT fosforilado constitutivamente se encuentran en la mayoría de tumores estromales gastrointestinales (GIST) y mastocitosis. Además, prácticamente todos los seminomas/disgerminomas de las gónadas presentan una tinción c-KIT membranosa, y varios informes han aclarado que algunos (10-25 %) tienen una mutación del gen *c-KIT* (Sakuma, Y. et al. CANCEL SCI. 2004, 95(9), pág. 716). Los defectos en c-KIT también se han asociado a tumores testiculares incluidos los tumores de células germinales (GCT) y los tumores de células germinales testiculares (TGCT).

25

El papel de la expresión de c-KIT se ha estudiado en tumores hematológicos y sólidos, tales como las leucemias agudas (Cortes, J. et al. CANCEL 2003, 97(11), pág. 2760) y GIST (Fletcher, J. et al. Hum. Pathol. 2002, 33(5), pág. 459). La importancia clínica de la expresión de c-KIT en tumores malignos se basa en estudios realizados con Gleevec® (imatinib mesilato, STI571 (inhibidor de la transducción de la señal número 571), Novartis Pharma AG Basel, Suiza) que inhibe específicamente los receptores de la tirosina quinasa (Lefevre, G. et al. J. Biol. Chem. 2004, 279(30), pág. 31769). Además, un hallazgo clínicamente relevante ha supuesto descubrir los efectos antitumorales de este compuesto en GIST, un grupo de tumores generalmente considerados como resistentes a la quimioterapia convencional (de Silva, C.M.; Reid, R. Pathol. Oncol. Res. 2003, 9(1), pp. 13-19). La mayoría de GIST tienen mutaciones activadoras primarias en los genes que dosifican los RTK estrechamente relacionados c-KIT (75-80 % de GIST) o PDGFRα (8 % de los GIST sin c-KIT mutado). Las mutaciones en c-KIT y PDGFRα son mutuamente excluyentes en GIST (Rubin et al. Lancet 2007, 369, pág. 1731). La mayoría de mutaciones primarias en c-KIT que producen GIST afectan la región yuxtamembrana (JM) de la proteína codificada por el exón 11 (es decir V560D) y consiste en deleciones o inserciones, o mutaciones sin sentido en marco. Las mutaciones en el exón 11 de c-KIT se han identificado como mutaciones primarias en aproximadamente un 75 % de los GIST. Estas mutaciones en el dominio JM perturban el mecanismo de inhibición de la c-KIT quinasa, que conduce a una actividad quinasa constitutiva y eventos de transformación celular causantes de GIST (Chen, L.L. et al. Clin. Cancel Res. 2005, 11, pág. 3668-3677; Mol, C.D., et al. J. Biol. Chem. 2004, 279, pág. 31655-31663).

30

35

40

45

50

55

60

GIST muy frecuentemente se vuelve resistente a Gleevec®, y los tratamientos con moléculas pequeñas dirigidas molecularmente que se dirigen a las mutaciones secundarias de c-KIT resultan elusivos. Los pacientes de GIST con recidiva después de tratamiento con Gleevec® o Sutent® tienen enfermedad aún dirigida por mutaciones en c-KIT. Estas mutaciones secundarias se producen en los mismos alelos que la mutación primaria de la región JF, y representan por tanto formas de c-KIT incluso más agresivamente activadas que la mutación primaria original. Estas mutaciones secundarias de c-KIT identificadas en GIST conducen a una resistencia a fármacos adquirida. Las mutaciones secundarias se encuentran en el dominio extracelular de c-KIT (exón 9, es decir duplicación/inserción en AY501-502), bolsillo de unión a ATP (exón 13, es decir, K642E, V654A; exón 14, es decir T670I), y bucle de activación (exón 17, es decir, N822K, D816H, D816V, D820A). Estas diferentes mutaciones secundarias de c-KIT se han notificado: Heinrich, M.C. et al. J. Clin. Oncol. 2006, 24, pág. 4764-4774; Debiec-Rychter, M., et al. Gastroenterology 2005, 128, pág. 270-279; Wardelmann, E., et al. Lancet Oncol. 2005, 6, pág. 249-251; Antonescu, C. R., et al. Clin. Cancel. Res. 2005, 11, pág. 4182-4190. Sunitinib malato (Sutent™, Pfizer) es un inhibidor de múltiples RTK, especialmente en este contexto, c-KIT y PDGFRα, y se ha demostrado que es eficaz contra determinados mutantes de c-KIT resistentes al imatinib, tales como los mutantes del bolsillo de unión a ATP tales como V654A y T670I. Algunos mutantes resistentes a Gleevec® son también resistentes a sunitinib, tales como D816H y D816V que están situados en el bucle de activación del dominio catalítico de c-KIT codificado por el exón 17 (Corless et al. J. Clin. Oncol. 2004, 22, pág. 3813; Heinrich et al. J. Clin. Oncol. 2008, 26, pág. 5352; Gajiwala et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2009, 106:1542). La supervivencia promedio tras progresión debida a resistencia a Gleevec® sigue siendo relativamente corta.

65

Se ha demostrado que pueden surgir múltiples mutaciones secundarias complejas de c-KIT y que varían entre los pacientes individuales, habiéndose demostrado dicha variación en estado de las mutaciones de c-KIT mediante muestras de biopsia obtenidas de diferentes metástasis en progresión de cada paciente (Wardelmann, E., et al.

Lancet Oncol. 2005, 6, pág. 249-251; Fletcher, J. A. y Rubin, B.P., Curr. Opin en Genetics & Develop., 2007, 17, pág. 3-7). Esta compleja heterogeneidad mutacional de c-KIT entre los pacientes individuales desvalora una necesidad médica no satisfecha de identificar inhibidores de la quinasa c-KIT que sean eficaces para una amplia gama de mutaciones de c-KIT primarias y secundarias. Dicha amplia gama de inhibidores de c-KIT tendría un alto valor terapéutico en el tratamiento de pacientes con GIST resistente al tratamiento.

Sumario de la invención

La presente invención desvela la inesperada utilidad de los compuestos que inhiben la quinasa c-KIT para una amplia gama de mutaciones de c-KIT, incluidas las complejas apariciones de mutaciones primarias (*KIT* exón 9 o 11) y mutaciones secundarias *KIT* (exones 13, 14, 17 y 18) que pueden surgir en pacientes individuales con GIST resistente al tratamiento. Es también inesperada la utilidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la problemática mutación D816V en el exón 17 de c-KIT, para la que no existe en la actualidad ninguna terapia eficaz. Las mutaciones D816 en c-KIT han demostrado causar mastocitosis, leucemia de mastocitos, seminomas, disgerminomas, linfomas, y teratomas intracraneales (Ning, A. Q, Li, J., y Arceci, R. J. Leuk Lymphoma, 2001, 41, pág. 513-522; Beghini, A., et al. Blood, 2000, 95, pág. 726-727; Tian, Q., et al. Am J. Pathol. 1999, 154, pág. 1643-1647; Nagata, H., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, 10560-10564; Longley, B. J., et al. Nat. Genet., 1996, 12, pág. 312-314). La presente invención también divulga nuevos compuestos para el tratamiento de enfermedades causadas por una mutación en c-KIT, incluidos nuevos compuestos para el tratamiento de GIST resistente al tratamiento, leucemia de mastocitos, o mastocitosis.

La presente invención se define de como en las reivindicaciones adjuntas.

En una realización, se divulgan los compuestos para su uso en un método para tratar una enfermedad causada por la actividad quinasa de c-KIT, sus formas oncogénicas, sus proteínas de fusión anómalas, o sus polimorfos, en la que c-KIT contiene una mutación sin sentido, mutación de inserción, o una mutación de delección, codificada por exones que comprenden el Exón 9, el Exón 11, el Exón 13, el Exón 14, el Exón 17, o el Exón 18, que están presentes tanto individualmente como en combinación, que comprende la administración de un compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las enfermedades se seleccionan entre tumores estromales gastrointestinales, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cánceres de pulmón, cánceres de mama, melanoma, cánceres renales, cánceres hepáticos, carcinomas de cuello de útero, metástasis de sitios del tumor primario, carcinoma papilar de tiroides, cáncer de pulmón no microcítico, mesotelioma, síndrome hipereosinófilo, cánceres colónicos, leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, teratomas, mastocitosis, o leucemia de mastocitos, comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente.

La presente invención proporciona los compuestos para su uso en un método tratar una enfermedad causada por la quinasa de c-KIT que comprende tumores estromales gastrointestinales, cáncer de ovarios, melanoma, carcinomas de cuello de útero, leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, teratomas, mastocitosis, o leucemia de mastocitos, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(naftalen-1-il)urea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(naftalen-1-il)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2,3-difluorofenil)urea, 1-(2-fluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(naftalen-1-il)urea, 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-cianofenil)urea, 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(2,3-difluorofenil)urea, 1-(4-cloro-3-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-cianofenil)urea, 1-(3-cianofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(2-fluoro-4-metil-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)urea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(2,4-difluoro-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)urea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(3-clorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea, 1-(3-cianofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea, 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea, 1-[4-cloro-5-(1-etil-7-metilamino-2-oxo-1,2-dihidro-[1,6]naftiridin-3-il)-2-fluoro-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea, 1-[4-cloro-5-(1-etil-7-metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-[1,6]naftiridin-3-il)-2-fluoro-fenil]-3-(2-fluorofenil)-urea, 1-(4-cloro-3-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-

oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(7-(2-(dimetilamino)etilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(7-(3-(dimetilamino)propilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-3-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluorofenil)urea, 1-(5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea, 1-(5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(2-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(3-metoxipropilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(2,4-difluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(2-fluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-2-oxo-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, (S)-1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(1-metoxipropan-2-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(5-(7-(ciclopropilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-2-oxo-7-(THF-3-ilamino)-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-(metilsulfonil)etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(2-(metilsulfonil)etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(5-(7-acetamido-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-bromo-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(5-(7-acetamido-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)urea, 1-(4-bromo-2-fluoro-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea, 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-bromo-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea, 1-(3,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea, 1-(2,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea, 1-(2,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea, 1-(3,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea, N-(3-(2-bromo-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-2-cianoacetamida, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-2-cianoacetamida, 1-(5-(7-acetamido-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea, N-(3-(2-cloro-5-(3-(3,5-difluorofenil)ureido)-4-fluorofenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2,5-difluorofenil)urea, 1-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea, 3-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-5-metilfenil)urea, 1-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)carbamato de metilo, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-2-metoxiacetamida, 2-ciano-N-(3-(2,4-difluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, 1-(4-ciano-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)urea, N-(1-etil-3-(4-fluoro-5-(3-(3-fluorofenil)ureido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, N-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, (R)-N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carboxamida, (S)-N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)pirrolidina-2-carboxamida, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-cianofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-((3-morfolinopropil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)urea, (S)-N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-

etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carboxamida, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)urea, 3-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-(3-fluorofenil)ureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-(3-fluorofenil)ureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, N-(1-etil-3-(4-fluoro-5-(3-(4-fluoro-3-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ureido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)formamida, 3-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-3-(dimetilamino)azetidina-1-carboxamida, 3-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, 3-(3-(5-(3-(benzo[b]tiofen-3-il)ureido)-4-fluoro-2-metilfenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, 3-(3-(2-bromo-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, 3-(1-etil-3-(4-fluoro-5-(3-(3-fluorofenil)ureido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-(4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)ureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)formamida, 3-(3-(5-(3-(3,5-difluorofenil)ureido)-4-fluoro-2-metilfenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, N-(3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)azetidina-1-carboxamida, N-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)azetidina-1-carboxamida, 1-(5-(1-etil-7-(6-metilpiridin-3-il)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea, 3-(3-(2,4-difluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, 3-(dimetilamino)-N-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)azetidina-1-carboxamida, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-yodofenil)-3-fenilurea, y 1-(5-(1-etil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la presente invención comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 1-(4-cloro-3-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-cianofenil)urea, 1-(3-cianofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(2-fluoro-4-metil-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)urea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(2,4-difluoro-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)urea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea, 1-(3-clorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea, 1-(3-cianofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea, 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea, 1-[4-cloro-5-(1-etil-7-metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-[1,6]naftiridin-3-il)-2-fluoro-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea, 1-[4-cloro-5-(1-etil-7-metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-[1,6]naftiridin-3-il)-2-fluoro-fenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea, 1-(4-cloro-3-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(7-(2-(dimetilamino)etilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(7-(3-(dimetilamino)propilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-3-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluorofenil)urea, 1-(5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea, 1-(5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(2-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(3-metoxipropilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(2,4-difluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(2-fluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-2-oxo-7-(1-metoxipropan-2-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, (S)-1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(1-metoxipropan-2-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(5-(7-(ciclopropilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-2-oxo-7-(THF-3-ilamino)-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-(metilsulfonil)etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(2-(metilsulfonil)etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(5-(7-acetamido-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-bromo-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(5-(7-acetamido-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)urea, 1-(4-bromo-2-fluoro-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea, 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-

2-fluoro-4-metilfenil)urea, 1-(3,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea, 1-(2,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea, 1-(2,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea, 1-(3,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea, N-(3-(2-bromo-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-2-cianoacetamida, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-2-cianoacetamida, 1-(5-(7-acetamido-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea, N-(3-(2-cloro-5-(3-(3,5-difluorofenil)ureido)-4-fluorofenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2,5-difluorofenil)urea, 1-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea, 3-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-5-metilfenil)urea, (3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)carbamato de metilo, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-2-metoxiacetamida, 2-ciano-N-(3-(2,4-difluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, 1-(4-ciano-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)urea, N-(1-etil-3-(4-fluoro-5-(3-(3-fluorofenil)ureido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, N-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, (R)-N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carboxamida, (S)-N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)pirrolidina-2-carboxamida, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-cianofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-((3-morfolinopropil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)urea, (S)-N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carboxamida, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)urea, 3-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-(3-fluorofenil)ureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-(3-fluorofenil)ureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, N-(1-etil-3-(4-fluoro-5-(3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ureido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)formamida, 3-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-3-(dimetilamino)azetidina-1-carboxamida, 3-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, 3-(3-(5-(3-(benzo[b]tiofen-3-il)ureido)-4-fluoro-2-metilfenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, 3-(3-(2-bromo-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, 3-(1-etil-3-(4-fluoro-5-(3-(3-fluorofenil)ureido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-(4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)ureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)formamida, 3-(3-(5-(3-(3,5-difluorofenil)ureido)-4-fluoro-2-metilfenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, N-(3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)azetidina-1-carboxamida, N-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)azetidina-1-carboxamida, 1-(5-(1-etil-7-((6-metilpiridin-3-il)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea, 3-(3-(2,4-difluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, 3-(dimetilamino)-N-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)azetidina-1-carboxamida, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-yodofenil)-3-fenilurea, y 1-(5-(1-etil-7-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por comodidad, se recogen aquí determinados términos empleados en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones. Salvo que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente divulgación tienen el mismo significado que entiende de forma habitual una persona normalmente experta en la materia a la que pertenece esta divulgación. La definición inicial de un grupo o término proporcionado en la presente divulgación se aplica a dicho grupo o término en la totalidad de la presente divulgación de forma individual o como parte de otro grupo, salvo que se indique de otra forma.

Los compuestos de la presente divulgación incluyen todos y cada uno de los posibles estereoisómeros,

enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, así como las formas cristalinas polimórficas de los compuestos divulgados y todos y cada uno de los posibles isómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. Por lo tanto, los términos "compuesto", "compuestos", "compuesto de ensayo", o "compuestos experimentales" tal como se usan en esta divulgación se refieren a los compuestos de la presente divulgación, y a todos y cada uno de los posibles isómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales, solvatos y polimorfos cristalinos de los mismos.

Definiciones

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo de cadena lineal, en el que la longitud de la cadena de alquilo se indica por un intervalo de números. En realizaciones ilustrativas, "alquilo" se refiere a una cadena de alquilo como se ha definido anteriormente que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C1-C6). Los ejemplos de un alquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.

El término "alquilo ramificado", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena alquílica en la que existe un punto de ramificación en la cadena, y el número total de átomos de carbono en la cadena se indica por un intervalo de números. En realizaciones ilustrativas, "alquilo ramificado" se refiere a una cadena de alquilo como se ha definido anteriormente que contiene 3, 4, 5, 6, o 7 átomos de carbono (es decir alquilo ramificado C3-C7). Los ejemplos de alquilo ramificado incluyen, aunque no de forma limitativa, iso-propilo, iso-butilo, *butilo secundario*, *butilo terciario*, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-hexilo, y 3-hexilo.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a -O-(alquilo), en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "alcoxi ramificado", como se usa en el presente documento, se refiere a -O-(alquilo ramificado), en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "alquileo", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto alquilo intercalado entre otros dos átomos. En realizaciones ilustrativas, "alquileo" se refiere a un resto alquilo como se ha definido anteriormente que contiene 1, 2 o 3 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquileo incluyen, aunque no de forma limitativa, -CH₂-, -CH₂CH₂-, y -CH₂CH₂CH₂-. En realizaciones ilustrativas, los grupos alquileo están ramificados.

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de carbono que contiene un triple enlace carbono-carbono. En realizaciones ilustrativas, "alquinilo" se refiere a una cadena de carbono como se ha descrito anteriormente que contienen 2 o 3 átomos de carbono (es decir, alquinilo C2-C3). Ejemplos de un grupo alquinilo incluyen, aunque no de forma limitativa, etino y propino.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo cíclico, donde el anillo se caracteriza por electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre elementos del anillo, y en el que el número de átomos del anillo está indicado por un intervalo de números. En realizaciones ilustrativas, "arilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico como se ha descrito anteriormente que 6, 7, 8, 9, o 10 átomos en el anillo (es decir, arilo C6-C10). Los ejemplos de grupo arilo incluyen, aunque no de forma limitativa, benceno, naftaleno, tetralina, indeno, e indano.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de carbono monocíclico saturado, en el que el número de átomos en el anillo está indicado por un intervalo de números. En realizaciones ilustrativas, "cicloalquilo" se refiere a un anillo de carbono como se ha definido anteriormente que contiene 3, 4, 5, 6, 7, u 8 átomos en el anillo (es decir, cicloalquilo C3-C8). Ejemplos de un grupo cicloalquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "halógeno" o "halo" tal como se usa en el presente documento se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heterociclo" o "heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo cíclico, en el que al menos uno de los átomos del anillo es un átomo de O, N o S, en el que el número de átomos en el anillo está indicado por un intervalo de números. Los restos heterociclilo tal como se definen en el presente documento tienen puntos de unión a C o N. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un átomo de N del anillo de heterociclilo es el átomo de unión del resto heterocíclico. En realizaciones ilustrativas, "heterociclilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico como se ha descrito anteriormente que contiene 4, 5 o 6 átomos en el anillo (es decir, heterociclilo C4-C6). Los ejemplos de un grupo heterociclo de incluyen, aunque no de forma limitativa, aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahidrofurano, pirano, tiopirano, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S-dióxido de tiomorfolina, oxazolona, tetrahidrotiofeno, piperidina, tetrahidropirano, tiano, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, dioxolano, ditiolano, piperazina, oxazina, ditiano, y dioxano.

El término "heteroarilo" como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo cíclico, donde al menos

- uno de los átomos del anillo es un átomo de O, N o S, el anillo se caracteriza por electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre elementos del anillo, y en el que el número de átomos del anillo está indicado por un intervalo de números. Los restos heteroarilo tal como se definen en el presente documento tienen puntos de unión a C o N. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un átomo de N del heteroarilo es el átomo de unión del resto heteroarilo. En realizaciones ilustrativas, "heteroarilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico como se ha descrito anteriormente que contiene 5 o 6 átomos en el anillo (es decir, heteroarilo C5-C6). Ejemplos de un grupo heteroarilo incluyen, aunque no de forma limitativa, pirrol, furano, tieno, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, y triazina.
- 10 El término "sustituido" con respecto a un resto, como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente adicional que está unido al resto en cualquier ubicación aceptable del resto. Salvo que se indique de otra forma, los restos se pueden unir a través de un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, o cualquier otro átomo aceptable.
- 15 El término "sales" tal como se usa en el presente documento abarca sales farmacéuticamente aceptables habitualmente utilizadas para formar sales de metales alcalinos de ácidos libres y para formar sales de adición de bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas se pueden preparar a partir de un ácido inorgánicos o un ácido orgánico. Las sales farmacéuticamente aceptables se divulgan en Stahl, P. H., Wermuth, C. G., Eds. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use; Verlag Helvetica Chimica Acta/Wiley-VCH: Zúrich, 2002. Los ejemplos no limitantes específicos de ácidos inorgánicos, son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónicos, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, sin limitaciones, compuestos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, y heterociclicos que contienen ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, 3-hidroxibutírico, galactárico o galacturónico. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos que contienen ácidos libres divulgados en el presente documento incluyen, sin limitaciones, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas ilustrativas incluyen, aunque no de forma limitativa, sales adecuadas de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa) y otros metales fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden prepararse a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Las sales orgánicas ilustrativas se pueden preparar a partir de aminas primarias, aminas secundarias, aminas terciarias y sales de amonio cuaternario, por ejemplo, trometamina, dietilamina, tetra-*N*-metilamonio, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaina.
- 20
25
30
35
- Los términos "administrar", "administrando" o "administración" tal como se usan en el presente documento, se refieren bien a administrar directamente un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una composición al sujeto.
- 40
- El término "vehículo" tal como se usa en el presente documento abarca vehículos, excipientes, y diluyentes, significa un material, composición o vehículo, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante implicado en el arrastre o en el transporte de un agente farmacéutico desde un órgano, o parte del cuerpo, hasta otro órgano o parte del cuerpo.
- 45
- El término "trastorno" se usa en la presente divulgación para significar, y se usa de manera indistinta con, los términos enfermedad, dolencia o afección, salvo que se indique de otra forma.
- 50
- Las expresiones "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se utilizan indistintamente en la presente divulgación y se refieren a una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, es capaz de reducir un síntoma de un trastorno en un sujeto. La cantidad real que comprende la "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo de numerosas condiciones, entre las que se incluyen, aunque no de forma limitativa, el trastorno particular que se va a tratar, la gravedad del trastorno, el tamaño y estado de salud del paciente, y la vía de administración. Un especialista médico puede determinar fácilmente la cantidad adecuada usando métodos conocidos en la técnica médica.
- 55
- Los términos "aislado" y "purificado" tal como se usan en el presente documento se refieren a un componente separado del resto de componentes de una mezcla de reacción o de una fuente natural. En determinadas realizaciones, el aislado contiene al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 55 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 65 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 75 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 85 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 %, o al menos aproximadamente un 98 % del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto por peso del aislado.
- 60
65
- La expresión "farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento se refiere a aquellos

compuestos, materiales, composiciones, y/o formas farmacéuticas que son, según el criterio médico establecido, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable.

5 Tal y como se usa en la presente divulgación, los términos "paciente" o "sujeto" incluyen, sin limitaciones, un ser humano o un animal. Los animales ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, mamíferos tales como ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, mono, chimpancé, babuino, o macaco.

10 "Cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" significa la dosis del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula I ilustrativo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, necesaria para inhibir la señalización c-KIT en un paciente de cáncer, y bien destruir las células diana o ralentizar o detener la progresión del cáncer en un paciente. Un médico determinará la dosificación exacta necesaria para tratar a un paciente y la duración del tiempo de tratamiento dependiendo del estado y la gravedad de la enfermedad, así como las necesidades específicas y la respuesta del paciente individual
15 y el compuesto concreto administrado. Aunque expresado como dosificación diaria, la pauta terapéutica se puede ajustar para proporcionar un efecto terapéutico más óptimo a un paciente. Además de la dosificación diaria, puede ser adecuada una dosificación dos veces al día (BID) o tres veces al día (TID). Actualmente se prefiere la dosificación BID.

20 Los términos "tratamiento", "tratar", y "en tratamiento", se emplean para incluir la totalidad del espectro de intervención contra el cáncer que el paciente padece, tal como la administración del principio activo para aliviar, ralentizar o invertir uno o más de los síntomas y retrasar la progresión del cáncer incluso aunque el cáncer no se elimine en realidad. Tratar puede ser curar, mejorar, o al menos mejorar parcialmente el trastorno. El paciente a tratar es un mamífero, en particular un ser humano.

25 El término "hidrato", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto divulgado en el presente documento asociado a agua en forma molecular, es decir, en el que el enlace H-OH no está escindido, y se puede representar, por ejemplo, mediante la fórmula $R \cdot H_2O$, donde R es un compuesto divulgado en el presente documento. Un compuesto dado puede formar más de un hidrato incluidos, por ejemplo, monohidratos ($R \cdot H_2O$),
30 dihidratos ($R \cdot 2H_2O$), trihidratos ($R \cdot 3H_2O$), y similares.

El término "solvato", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto divulgado en el presente documento asociado a disolvente en forma molecular, es decir, en el que el disolvente está enlazado de forma coordinada, y se puede representar, por ejemplo, mediante la fórmula $R \cdot (\text{disolvente})$, donde R es un compuesto
35 divulgado en el presente documento. Un compuesto dado puede formar más de un solvato incluidos, por ejemplo, monosolvatos ($R \cdot (\text{disolvente})$) o polisolvatos ($R \cdot n(\text{disolvente})$) en el que n es un número entero mayor de 1) incluidos, por ejemplo, disolvatos ($R \cdot 2(\text{disolvente})$), trisolvatos ($R \cdot 3(\text{disolvente})$), y similares, o hemisolvatos, tal como, por ejemplo, $R \cdot n/2(\text{disolvente})$, $R \cdot n/3(\text{disolvente})$, $R \cdot n/4(\text{disolvente})$ y similares, en la que n es un número entero. En el presente documento, los disolventes incluyen disolventes mixtos, por ejemplo, metanol/agua, y como
40 tal, los solvatos pueden incorporar uno o más disolventes dentro del solvato.

El término "hidrato ácido", como se usa en el presente documento, se refiere a un complejo que se puede formar mediante la asociación de un compuesto que tiene uno o más restos básicos con al menos un compuesto que tiene uno o más restos ácidos o mediante la asociación de un compuesto que tiene uno o más restos ácidos con al menos
45 un compuesto que tiene uno o más restos básicos, estando asociado dicho complejo adicionalmente a moléculas de agua para formar un hidrato, en el que dicho hidrato es como se ha definido anteriormente y R representa el complejo anteriormente descrito en el presente documento.

Las definiciones estructurales, químicas y estereoquímicas están ampliamente tomadas de las recomendaciones de la IUPAC y, más específicamente, del Glosario de términos utilizados en química física orgánica (IUPAC
50 Recommendations 1994) tal como se resume en Muller, P. Pure Appl. Chem. 1994, 66, pp. 1077-1184 y la terminología básica sobre estereoquímica (IUPAC Recommendations 1996) como se resume en Moss, G.P. Pure Appl. Chem. 1996, 68, págs. 2193-2222.

55 Los atropoisómeros se definen como una subclase de confómeros que se pueden aislar como especies químicas independientes que surgen de la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo.

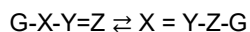
Los regioisómeros o isómeros estructurales se definen como isómeros que implican los mismos átomos en diferentes disposiciones.
60

Los enantiómeros se definen como uno de un par de entidades moleculares que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles.

65 Los diastereómeros o diastereoisómeros se definen como estereoisómeros diferentes de los enantiómeros. Los diastereómeros o diastereoisómeros son estereoisómeros no relacionados como imágenes especulares. Los diastereoisómeros se caracterizan por diferencias en las propiedades físicas, y por algunas diferencias en el

comportamiento químico con respecto a reactivos tanto aquirales como quirales.

El término "tautómero", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos producidos por el fenómeno en el que un protón de un átomo de una molécula se intercambia por otro átomo. Véase March, *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4ª ed., John Wiley & Sons, pág. 69-74 (1992). El tautomerismo se define como un isomerismo de la forma general



donde los isómeros (que se denominan tautómeros) se interconvierten de forma sencilla; los átomos que conectan los grupos X, Y, y Z son normalmente cualquiera de C, H, O, o S, y G es un grupo que se convierte en electrófilo o nucleófilo durante la isomerización. El caso más habitual, cuando el electrófilo es H⁺, también se denomina "prototropía". Los tautómeros también se definen como isómeros que surgen por tautomerismo, independientemente de si los isómeros se pueden aislar.

Los compuestos de la presente invención ilustrado preferentemente se formulan como una composición farmacéutica usando un vehículo farmacéuticamente aceptable y que se administran mediante varias vías. Preferentemente, dichas composiciones son para su administración por vía oral. Dichas composiciones y procesos farmacéuticos para prepararlos son bien conocidos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19ª ed., Mack Publishing Co., 1995). En una realización particular, la composición farmacéutica comprende 1-(3,3-dimetilbutil)-3-{2-fluoro-4-metil-5-[7-metil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos especialmente para el tratamiento del cáncer de una forma general o para un tipo de cáncer específico.

Los compuestos de la presente invención ilustrativos pueden reaccionar con numerosos ácidos orgánicos e inorgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Dichas sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para prepararlas son bien conocidas en la materia. Véase, *por ejemplo*, P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, n.º 1, enero de 1977.

Los compuestos se pueden preparar mediante varios procedimientos conocidos en la materia, así como los descritos más adelante. Las etapas de síntesis específicas se pueden combinar de diferentes formas para preparar los compuestos de Fórmula Ia. o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos utilizados como materiales de partida iniciales en la síntesis de los compuestos de Fórmula Ia son bien conocidos y, si no están comercialmente disponibles, se sintetizan fácilmente usando las referencias específicas proporcionadas, según procedimientos convencionales habitualmente utilizados por los expertos en la materia, o encontrados en los textos de referencia generales.

Los ejemplos de procedimientos y métodos conocidos incluyen los descritos en los textos de referencia generales tales como *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers Inc, 1989; *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Volúmenes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience; *Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure*, 5ª Edición, Michael B. Smith y Jerry March, Wiley Interscience, 2001; *Advanced Organic Chemistry*, 4ª Edición, Parte B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey y Richard J. Sundberg, Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2000, etc., y referencias citadas en dichos documentos.

ChemDraw versión 10 o 12 (CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA) se usó para nombrar las estructuras de los compuestos intermedios y compuestos ilustrados.

Las siguientes abreviaturas se usan en la presente divulgación y tienen las definiciones siguientes: "ADP" es adenosina difosfato, "AIBN" es azobisisobutironitrilo, ATP es adenosina trifosfato, "BippyPhos" es 5-(di-*tert*-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'*H*-[1,4']bipirazol, "BrettPhos Palladacicle" es cloro[2-(dodiclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II), "conc." es concentrado, "DBU" es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, "DCM" es diclorometano, "DIEA" *N,N*-diisopropiletilamina, "DMA" = *N,N*-dimetilacetamida, "DMAP" = 4-(dimetilamino)piridina, "DMF" es *N,N* dimetilformamida, "DMSO" es dimetilsulfóxido, "DPPA" es difenilfosfiritil azida, "DTT" es ditioneitol, "ESI" es ionización por electropulverización, "Et₂O" es éter dietílico, "EtOAc" es acetato de etilo, "EtOH" es etanol, "GST" es glutatión *S*-transferasa, "h" es hora u horas, "Hex" es hexano, "Cl₅₀" la concentración semimáxima inhibitoria, "IPA" se refiere a alcohol isopropílico, "KF/Al₂O₃" es fluoruro potásico soportado en alúmina, "mCPBA" es ácido 3-cloroperbenzoico, "MeCN" es acetonitrilo, "MeOH" es metanol, "MHz" es megahertzio, "min" es minuto o minutos, "EM" es espectrometría de masas, MTBE es metil *tert*-butil éter, "NADH" es nicotinamida adenina dinucleótido, "NBS" es *N*-bromosuccinimida, "NMP" es 1-metil-2-pirrolidinona, "RMN" es resonancia magnética nuclear, "PBS" es solución salina tamponada con fosfato, "Pd/C" es paladio soportado sobre carbón activo, "Pd(OAc)₂" es acetato de paladio (II), Pd₂(dba)₃ es tris(dibencilidienacetona)dipaladio (0), "éter pet" es éter de petróleo, "HPLC prep." es cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento, "TLC prep" es cromatografía en capa fina preparativa, "TA" es temperatura ambiente

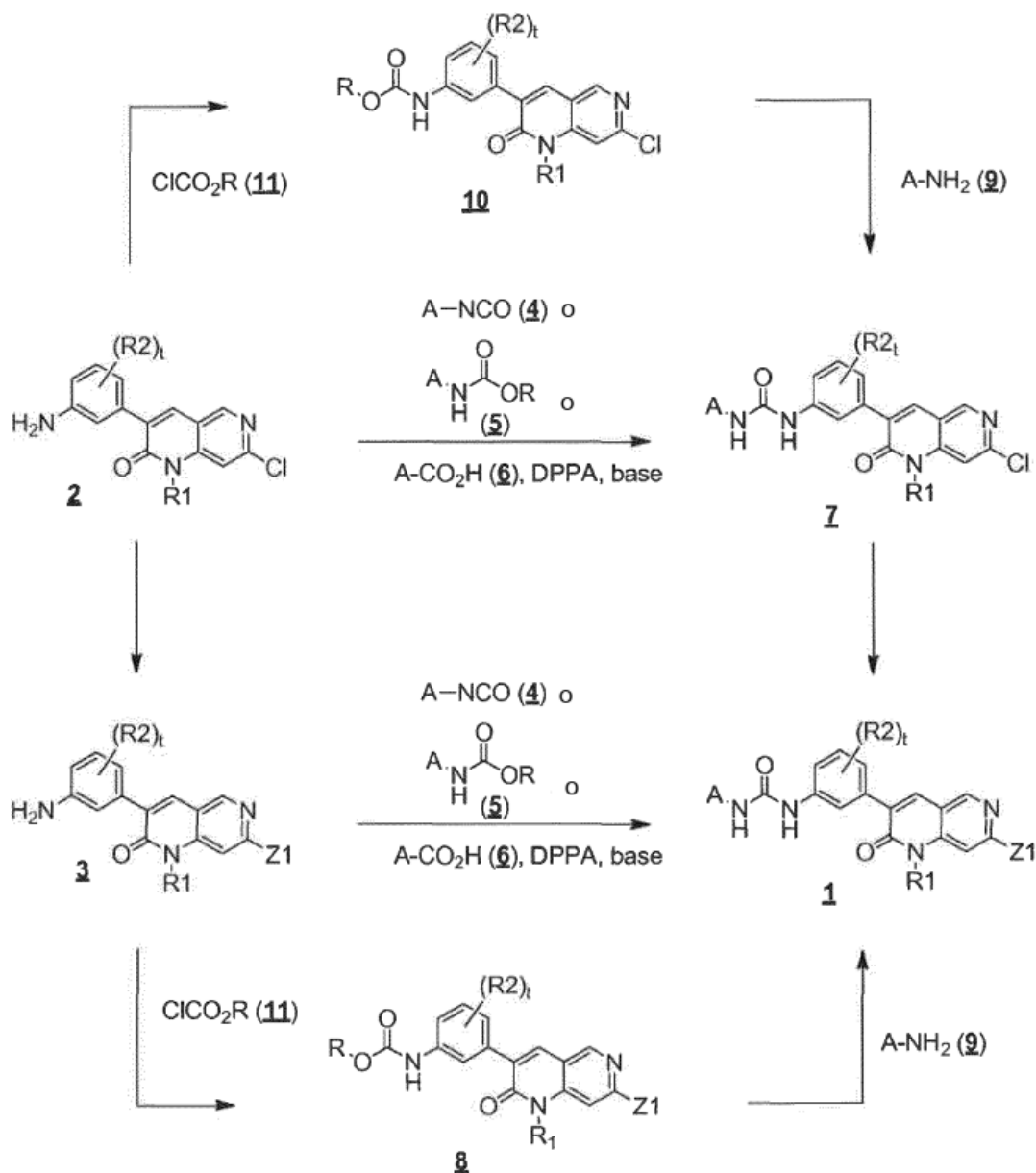
que también se conoce como "temp. ambiente", que se entiende consiste de un intervalo de temperaturas normal en el laboratorio comprendidas en 15-25 °C, "satd." es saturado, "t-butyl-X-Phos" es 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, "TEA" es trietilamina, "TFA" es ácido trifluoroacético, "THF" es tetrahidrofurano, "Tris" es tris(hidroximetil)aminometano, "Xantphos" es 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, y "X-Phos" es 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo.

Química general

Los compuestos se preparan según los métodos de síntesis generales ilustrados en los esquemas siguientes y en los ejemplos adjuntos. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos esquemas son bien conocidas en la técnica y las sustituciones adecuadas de disolventes o correactivos están comprendidas en las capacidades de la técnica. Los expertos en la materia en la materia entenderán que los compuestos intermedios de la síntesis se pueden aislar y/o purificar mediante técnicas bien conocidas si se desea o es necesario, y que también será posible utilizar diferentes compuestos intermedios directamente en etapas posteriores con poca o ninguna purificación. Además, los expertos en la materia apreciarán que, en algunos casos, el orden en que se añaden los restos no es crítico. El orden de las etapas concreto necesario para producir los compuestos de Fórmula 1 depende del compuesto particular que se está sintetizando, el compuesto de partida, y la labilidad relativa de los restos sustituidos, como apreciará bien el químico normalmente experto. Todos los sustituyentes, salvo que se indique de otra forma, son como se han definido anteriormente.

Los compuestos de contienen restos -NH. Los expertos en la materia entenderán bien que, en algunos casos, puede ser una ventaja utilizar un grupo protector de amina durante la síntesis para enmascarar temporalmente uno o más restos -NH. Dicho grupo protector se puede eliminar de cualquier compuesto intermedio posterior que conduzca a la síntesis del compuesto 1, usando condiciones normalizadas que consigan la eliminación de dicho grupo protector, los expertos en la materia estarán familiarizados con dichas condiciones. Cuando no se especifica en un esquema, los expertos en la materia entenderán que el resto Z1 representado en los esquemas siguientes puede opcionalmente contener un grupo protector de NH convencional que se puede eliminar en cualquier momento adecuado de la secuencia de síntesis. Por ejemplo, los compuestos intermedios en los que Z1 es aminometilo, se pueden obtener directamente mediante la introducción de metilamina en un esquema de síntesis o, como alternativa, mediante la introducción de una forma "protegida" de metilamina, por ejemplo 1-(4-metoxifenil)-N-metilmetanamina para proporcionar compuestos intermedios en los que Z1 es 1-(4-metoxifenil)-N-metilmetanamino. Incluso aunque no se dibuje específicamente, los esquemas siguientes incluyen de forma implícita la desprotección de cualquier resto Z1 protegido inmediatamente después de la introducción o, de forma opcional, en cualquier etapa posterior de la síntesis.

Esquema 1



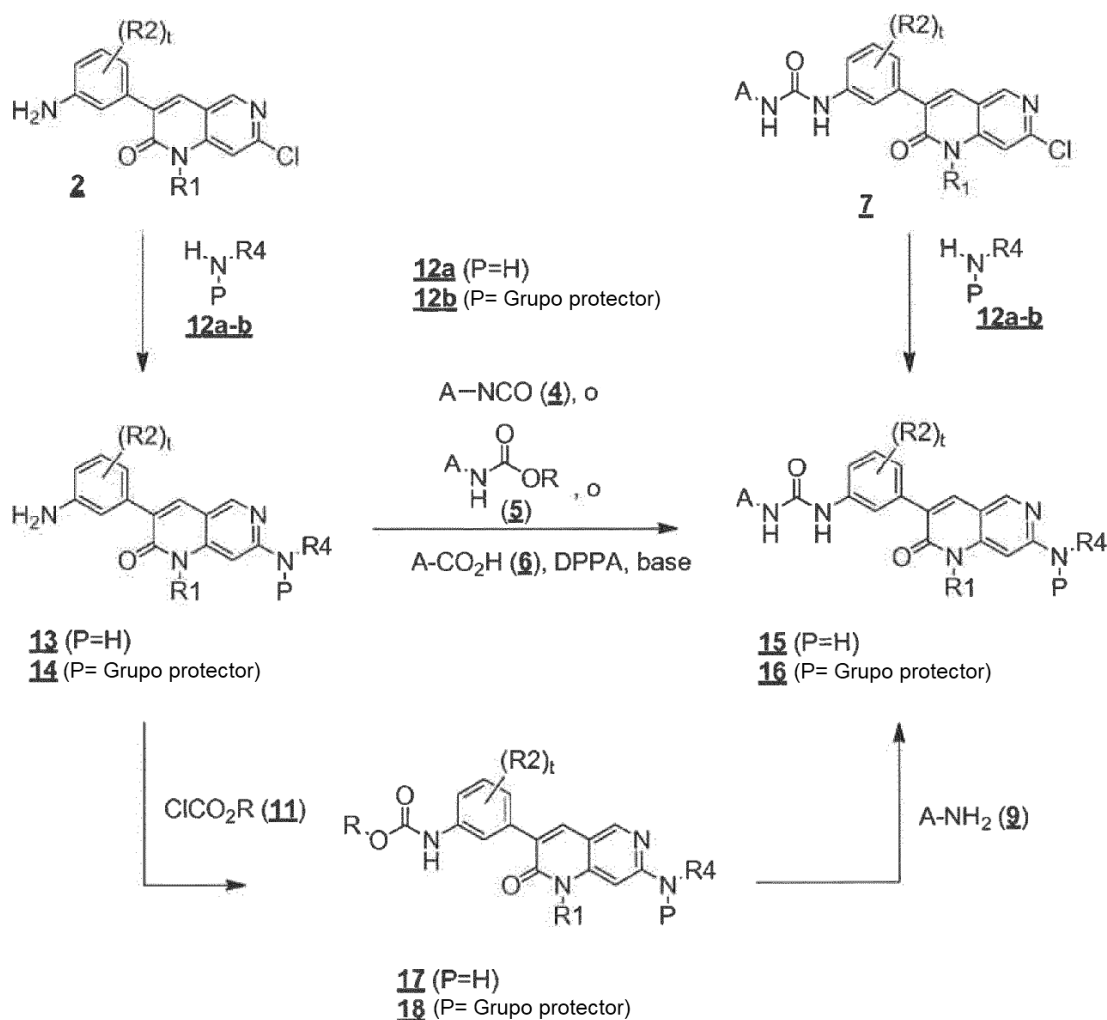
El Esquema 1 ilustra preparaciones generales de compuestos de fórmula 1 a partir de 7-cloro-naftiridiona 2. La conversión del cloruro 2 en el compuesto intermedio 3 Z1 sustituido puede llevarse a cabo por numerosos métodos conocidos de los expertos en la materia, cuya elección depende de la naturaleza específica de Z1. La conversión adicional del compuesto intermedio 3 en las ureas de fórmula 1 se lleva a cabo por uno de tres métodos. En una realización, la reacción de 3 con isocyanatos de fórmula 4 proporciona ureas de fórmula 1. Muchos isocyanatos (4) están comercialmente disponibles y los que no, se pueden preparar fácilmente a partir de las correspondientes aminas (9) por reacción de dichas aminas con fosgeno o un equivalente tal como trifosgeno o carbonil diimidazol. Las condiciones para realizar la transformación de 3 en 1 incluyen tratar 3 con 4 en un disolvente aprótico tal como DCM, THF o EtOAc, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo piridina, y opcionalmente con calentamiento de dichas mezclas. En una segunda realización, la reacción de 3 con carbamatos de fórmula 5 también proporciona ureas de fórmula 1. Las condiciones para realizar la transformación de 3 en 1 incluyen tratar 3 con 5 en un disolvente aprótico tal como 1,4-dioxano, THF o DMSO, en presencia de una base, por ejemplo N-metilpirrolidina, diisopropiletilamina, o trietilamina, y calentar la mezcla resultante. Los carbamatos (5) adecuados incluyen isopropenilcarbamato, 2,2,2-tricloroetilcarbamato y fenil (o fenilo sustituido)carbamato. Estos carbamatos 5 se pueden preparar fácilmente por reacción con aminas 9 con el cloroformiato adecuado como conocen los expertos en la técnica. En una tercera realización, los ácidos carboxílicos de fórmula 5 se pueden someter a reordenamiento de Curtius en presencia de amina 3 para proporcionar ureas de fórmula 1. Las condiciones para realizar dicha transformación incluyen combinar amina 3, ácido carboxílico 5 y difenilfosforil azida (DPPA), y una base, por ejemplo trietilamina, y calentar dicha mezcla en un disolvente aprótico, tal como 1,4-dioxano, en un intervalo de temperatura

de 50-120 °C para realizar el reordenamiento.

Además de estos métodos, el compuesto **3** también se puede convertir en **1** mediante un proceso en dos etapas, convirtiendo primero **3** en carbamato **8**, seguido de reacción de carbamato **8** con amina **9**. Como antes, los carbamatos (**8**) adecuados incluyen isopropenilcarbamato, 2,2,2-tricloroetilcarbamato y fenil (o fenilo sustituido)carbamato. Estos carbamatos **8** se pueden preparar fácilmente por reacción de amina **3** con el cloroformiato adecuado **11** (por ejemplo, R= 2-propenilo, 2,2,2-tricloroetilo, o fenilo). En una realización, la reacción de amina **3** con cloroformiato de isopropenilo y bicarbonato sódico en un disolvente mixto de EtOAc y agua proporciona carbamato **8** (R=2-propenilo). El tratamiento adicional del carbamato **8** con amina **9** en un disolvente aprótico tal como 1,4-dioxano, THF o DMSO, en presencia de una base, por ejemplo N-metilpirrolidina, diisopropiletilamina, o trietilamina, y calentamiento de la mezcla resultante proporciona compuestos de fórmula **1**.

Por analogía con la conversión de **3** en **1** o de **3** en **8**, 7-cloro-naftiridinona **2** también se puede convertir en urea **7** o carbamato **10**, respectivamente. La conversión adicional de urea **7** en urea **1** se lleva a cabo a continuación por reacción de **7** con una amina, amida, urea o ácido carbámico Z1 genérico en presencia de un catalizador de paladio (acoplamiento de tipo Buchwald), como se ilustra adicionalmente a continuación.

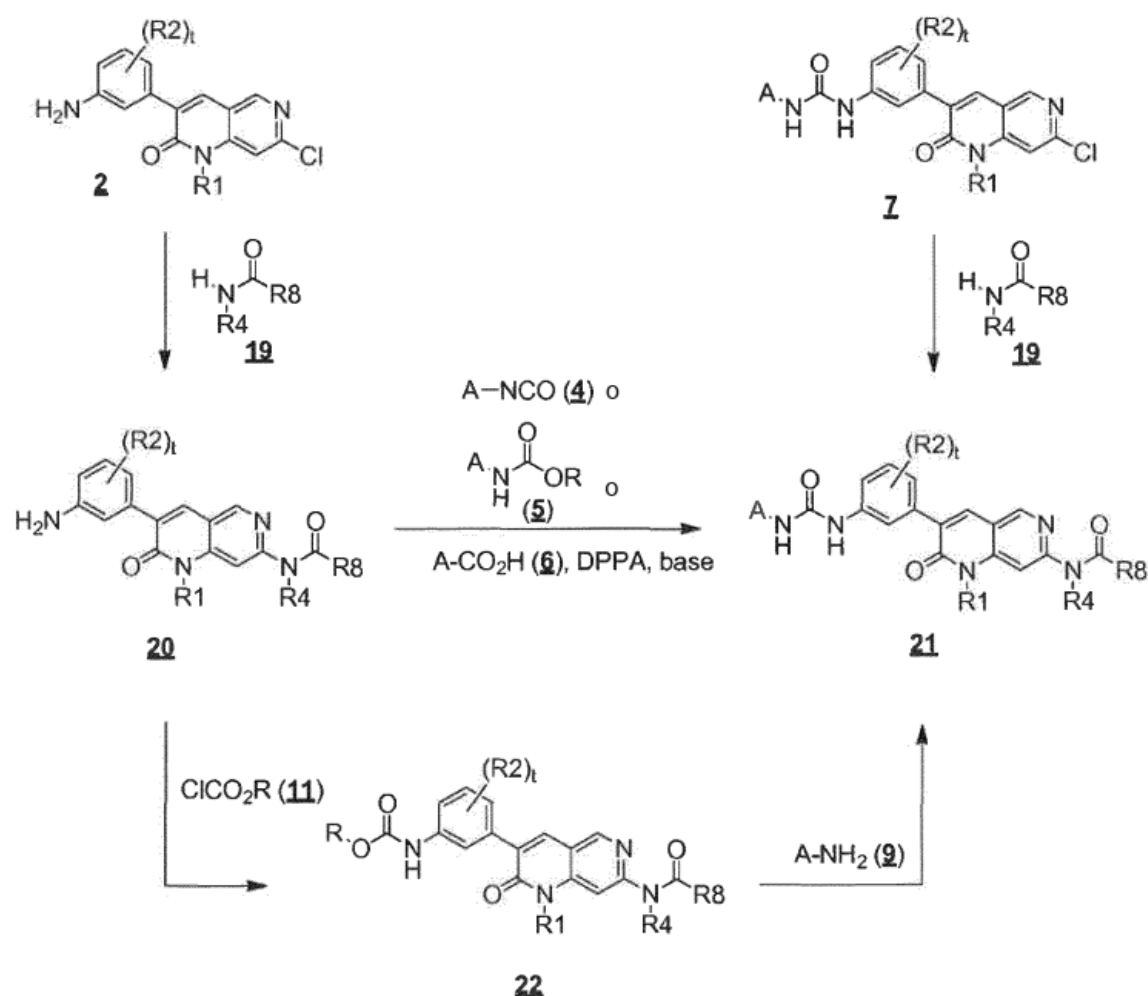
Esquema 2



El Esquema 2 ilustra la preparación de compuestos de fórmula **15**, compuestos de fórmula **1** en los que Z1 es -NHR4. En una realización, 7-cloro-naftiridinona **2** se hace reaccionar con amina **12a** ($\text{P} = \text{H}$), o **12b** (P es un grupo protector de amina habitual tal como 4-metoxibencilo o terc-butoxicarbonilo) para proporcionar **13** o **14** respectivamente. Las condiciones para la conversión de **2** en **13** o **14** incluyen calentar una amina de fórmula **12a** o **12b** con cloruro **2**, opcionalmente en presencia de una base adicional, por ejemplo DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), y opcionalmente en presencia de irradiación de microondas. Cuando "P" representa

- a grupo protector, dicho grupo de 14 se puede eliminar en condiciones adecuadas conocidas del químico experto, por ejemplo por tratamiento con TFA cuando "P" es 4-metoxibencilo, para proporcionar 13. Usando uno de los tres métodos descritos en el Esquema 1, el compuesto 13 o 14 se puede convertir en ureas 15 o 16, respectivamente. Cuando "P" representa un grupo protector, dicho grupo de 16 se puede eliminar en condiciones adecuadas conocidas del químico experto para proporcionar 15. Como alternativa, tal como se describe en el Esquema 1, las aminas 13 o 14 se pueden convertir en los carbamatos 17 o 18. La reacción adicional de estos carbamatos con amina 9 proporciona ureas 15 o 16. Finalmente, las ureas 15 o 16 también se pueden preparar a partir del cloruro 7 (Esquema 1) por reacción con amina 12a o 12b en presencia de un catalizador de paladio adecuado, por ejemplo el catalizador preparado a partir de Pd(OAc)₂ o Pd₂(dba)₃ [tris(dibencilidenoacetona)dipaladio] y un ligando tal como Xantphos [4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno] o BippyPhos [5-(di-*tert*-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1''H[1,4']bipirazol] en presencia de una base, por ejemplo K₂CO₃.

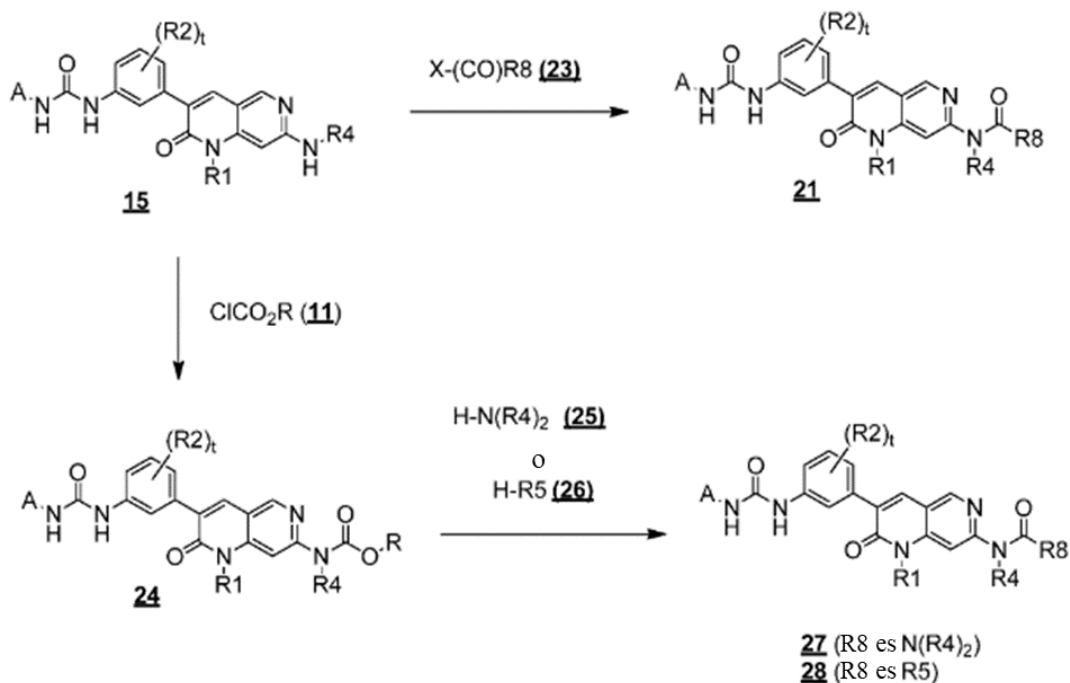
Esquema 3



15

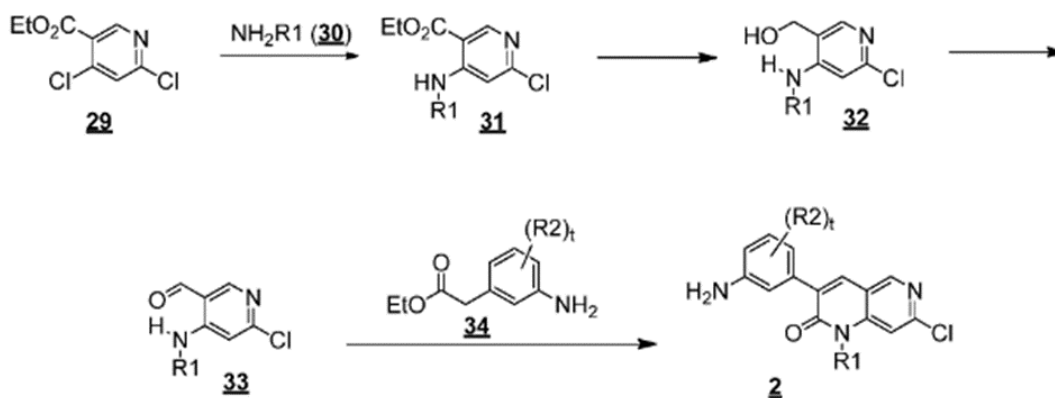
20

Esquema 4



- El Esquema 4 ilustra preparaciones alternativas de **21**, **27** y **28** partiendo del compuesto intermedio **15** (esquema 2). El tratamiento de **15** con un reactivo de carbonilación **23** de acuerdo con condiciones conocidas del experto en la materia da como resultado la urea **21**. El resto X de **23** representa un grupo saliente generalizado. Los ejemplos de X-(CO)R8 **23** incluyen cloruros de ácido (X=Cl, R8 =alquilo) o anhídridos (X=O(CO)R8), y cloroformatos (X=Cl, R8 = alcoxi). Los expertos en la materia reconocerán que, cuando R8 es -NHR4, los isocianatos de fórmula R4-NCO se pueden sustituir por **23**. Además, cuando R8 es una amina, las ureas **27** y **28** resultantes se pueden preparar por reacción de un carbamato **24** adecuado con amina **25** o amina heterocíclica **26**, respectivamente. Los carbamatos adecuados incluyen alquilcarbamato, isopropenilcarbamato, 2,2,2-tricloroetilcarbamato y fenil (o fenilo sustituido)carbamato. Estos carbamatos **24** se pueden preparar fácilmente por reacción de amina **15** con el cloroformiato adecuado **11** (por ejemplo, R= 2-propenilo, 2,2,2-tricloroetilo, o fenilo).

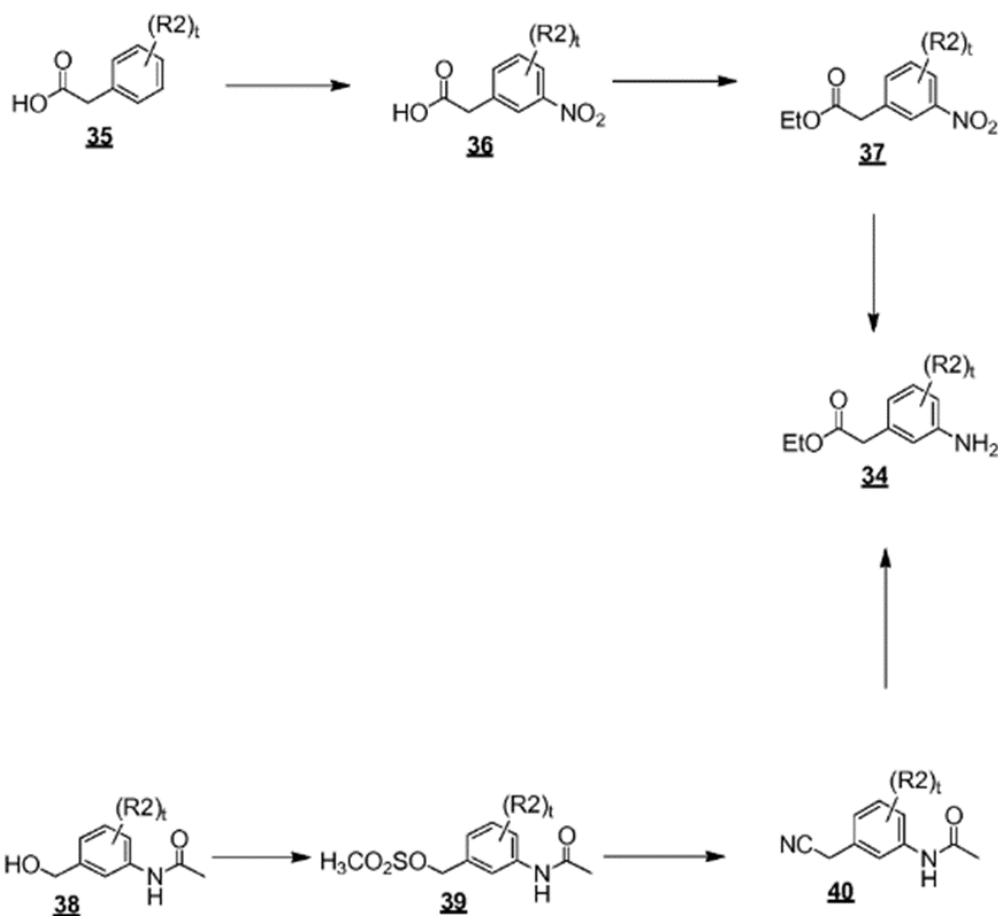
Esquema 5



- El Esquema 5 ilustra la preparación general de 7-cloro-naftiridinas **2**. El tratamiento de 4,6-dicloronicotinato de etilo (**29**, véase: Ejemplo C3) con $R1-NH_2$ **30** proporciona la 4-aminopiridina **31**. Las condiciones de esta transformación incluyen disolventes polares tales como DMF, THF, acetonitrilo, dioxano, agua o mezclas de los mismos en presencia de bases opcionalmente añadidas tal como trietilamina a temperaturas entre 0 °C y 100 °C. La

reducción de 31, por ejemplo por tratamiento con hidruro de litio y aluminio en THF a temperaturas comprendidas entre 0 °C y temperatura ambiente, proporciona alcohol 32. La oxidación de 32 con dióxido de manganeso proporciona el aldehído 33. La condensación de 33 con fenilacetato 34 proporciona el compuesto intermedio general 2. Las condiciones de esta transformación incluyen combinar 33 y 34 en DMF o DMAc en presencia de carbonato potásico o carbonato de cesio con calentamiento opcional (30-150 °C) durante un periodo de time comprendido entre 1 h y 4 días. Las condiciones alternativas incluyen combinar 33, 34 y fluoruro potásico soportado sobre alúmina en DMAc con agitación y/o sonicación opcional y/o calentamiento opcional (30-150 °C) durante un periodo de 10 min a 48 h.

Esquema 6



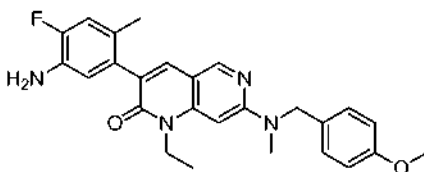
El Esquema 6 ilustra una preparación general del éster 34. La nitración del ácido fenilacético 35 sustituido en R₂, por ejemplo por tratamiento con ácido nítrico y ácido sulfúrico proporciona 36. El ácido 36, a su vez, se convierte en éster etílico 37, por ejemplo por calentamiento en EtOH en presencia de un ácido, tal como ácido sulfúrico. Finalmente, la reducción del grupo nitro proporciona 34. Las condiciones adecuadas para esta transformación incluyen tanto hidrogenación sobre un catalizador de paladio o de níquel, o la reducción con polvo de hierro o de cinc en presencia de una fuente de protones, por ejemplo HCl etanólico, ácido acético, o formiato amónico. Los expertos en la materia reconocerán la existencia de numerosas preparaciones alternativas del fenilacetato de etilo general 34. Un método adicional se ilustra por la conversión del alcohol bencílico 38 en mesilato 39, homologación de mesilato 39 con cianuro a benzonitrilo 40, y conversión de nitrilo 40 en éster etílico 34 por tratamiento con EtOH y HCl. El alcohol 38 se puede obtener mediante reducción de un ácido o aldehído benzoico adecuadamente sustituido, una preparación de la muestra que se divulga más adelante (Ejemplo A45).

Ejemplos

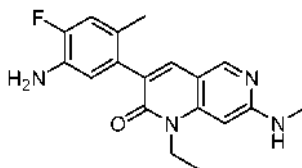
La divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes de la presente divulgación en alcance de los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar determinadas realizaciones y que no se pretende de este modo limitar el alcance de la divulgación.

Método general A: A una solución en agitación de ácido carboxílico (0,50 mmol, 1,00 equiv.) y DPPA (0,75 mmol, 1,50 equiv.) en 1,4-dioxano (5,0 ml) a TA se añadió TEA (1,5 mmol, 3,00 equiv.). Después de agitar durante 30 min a TA, se añadió la amina adecuada (0,76 mmol, 1,50 equiv.) y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de 2 h, la reacción completada se enfrió a TA, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 3 M (1x), solución saturada de NaHCO₃ (2x), y salmuera (1x), se secaron (MgSO₄), se concentraron al vacío para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar como resultado la urea buscada.

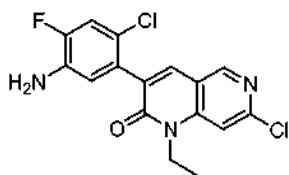
Método general B: A una suspensión en agitación de isocianato (0,51 mmol, 1,00 equiv.) y piridina (0,0418 ml, 0,51 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (5 ml) a TA se añadió la amina adecuada (0,51 mmol, 1,00 equiv.). Se formó gradualmente una suspensión espesa. Después de 3,5 h, los sólidos se recogieron mediante filtración, se enjuagaron bien con DCM y se secaron en el filtro para dar como resultado la amina deseada.



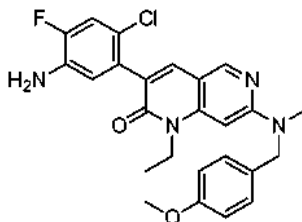
Ejemplo A1: Ejemplo A6 (1,61 g, 4,85 mmol), 4-metoxi-N-metilbencilamina (1,10 g, 7,28 mmol) y DBU (1,09 ml, 7,28 mmol) se combinaron en NMP (20 ml) y se calentaron a 180 °C bajo atmósfera de Ar durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se vertió en H₂O (200 ml) y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se enjuagaron bien con H₂O. Los sólidos se secaron sobre el filtro hasta que estuvieron húmedos, se disolvieron en EtOAc, se secaron (MgSO₄), y se evaporaron para dar como resultado la 3-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (2,06 g) en forma de una espuma quebradiza de color marrón levemente contaminada con EtOAc y NMP. Este producto se usó tal cual en la siguiente reacción.



Ejemplo A2: Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo A8, el **Ejemplo A1** (2,06 g, 4,61 mmol) se convirtió en 3-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1,16 g, 73 % rendimiento en 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,36 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 6,94-6,92 (m, 1 H), 6,83 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,87 (s a, 2 H), 4,12 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,94 (s, 3 H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 327,2 [M+H]⁺.

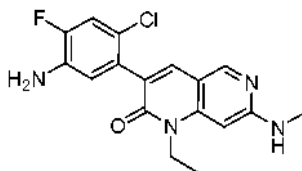


Ejemplo A3: Una mezcla en suspensión de **Ejemplo B1** (3,5 g, 0,019 mol), **Ejemplo C2** (4,4 g, 0,019 mol) y KF/Al₂O₃ (10 g) en DMA se agitó a TA durante 10 min, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-7-cloro-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (4 g, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,75 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,24 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 4,26-4,24 (m, 2 H), 1,18 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 352,1 [M+H]⁺.

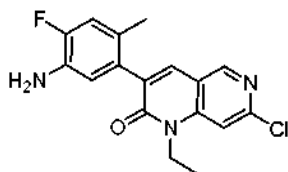


Ejemplo A4: Una mezcla de **Ejemplo A3** (3 g, 8,5 mmol) y 1-(4-metoxifenil)-N-metilmetanamina (20 ml) se cargó en un recipiente precintado, y a continuación la mezcla se calentó a 200 °C durante una noche. Los compuestos

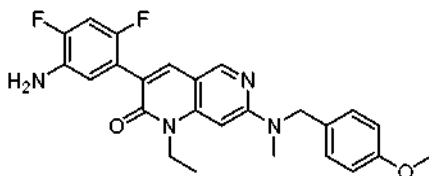
volátiles se retiraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (3 g, rendimiento del 73 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,47 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,18-7,17 (m, 3 H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,73 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,84 (s, 2 H), 4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,12 (s, 3 H), 1,11 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 467,2 [M+H]⁺.



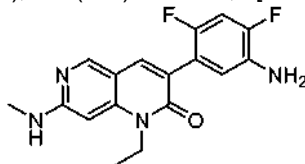
Ejemplo A5: A una solución de **Ejemplo A4** (3 g, 6,2 mmol) en DCM (100 ml) se añadió TFA (20 ml) a TA, y la mezcla resultante se agitó a TA durante 6 h. La mezcla se extrajo con agua (2x) y la combinación de capas acuosas se neutralizó con NH₃·H₂O. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1 g, rendimiento del 44 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,46 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,1 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 7,0 (m, 1 H), 6,73 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 4,14 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 1,14 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 347,2 [M+H]⁺.



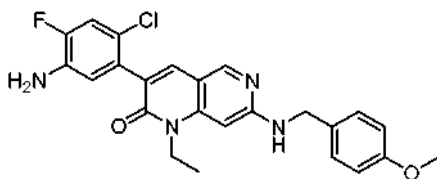
Ejemplo A6: **Ejemplo C1** (1,32 g, 6,25 mmol, 1,00 equiv.), **Ejemplo B1** (1,15 g, 6,25 mmol, 1,00 equiv.) y KF/Al₂O₃ (40,00 % en peso, 9,08 g, 62,5 mmol, 10,00 equiv.) se combinaron en DMA (35 ml) y se sonicaron durante 2 h. Los sólidos se retiraron por filtración a través de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se lavaron con H₂O (3x) y la combinación de capas acuosas se volvió a extraer con EtOAc (1x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x), se secaron (MgSO₄), se evaporaron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar como resultado 3-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-7-cloro-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1,61 g, rendimiento del 78 %) en forma de una espuma quebradiza. EM (ESI) m/z: 332,0 [M+H]⁺.



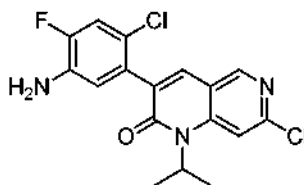
Ejemplo A7: Una solución del **Ejemplo A18** (22 g, 65,7 mmol), (4-metoxi-bencil)-metil-amina (14,9 g, 98,5 mmol) y DBU (15 g, 98,5 mmol) en NMP (120 ml) se calentó a 160 °C durante 5 h. La mezcla se vertió en 200 ml de agua con agitación y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó y a continuación se lavó con Et₂O para dar 3-(5-amino-2,4-difluoro-fenil)-1-etil-7-[(4-metoxi-bencil)-metil-amino]-1H[1,6]naftiridin-2-ona (25 g, rendimiento del 85 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,51 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,19-7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,06 (t, J = 10,2 Hz, 1 H), 6,90-6,81 (m, 3 H), 6,32 (s, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 4,19 (c, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,14 (s, 3 H), 1,14 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); EM (ESI): m/z 451,1 [M+H]⁺.



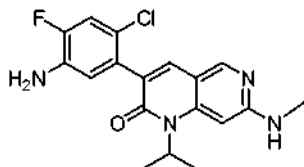
Ejemplo A8: Se añadió TFA (3,64 g, 32,0 mmol) al **Ejemplo A7** (0,48 g, 1,06 mmol) y la mezcla se agitó durante 90 min a TA. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción se trató cuidadosamente con Na₂CO₃ sólido hasta que se volvió débilmente básica. El producto se extrajo con EtOAc (3x), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1x), a continuación salmuera y se secaron (Na₂SO₄) para dar como resultado el producto en bruto, que se agitó con DCM (2 ml) durante 2 h. La suspensión resultante se filtró, se lavó con DCM y se secó para dar como resultado 3-(5-amino-2,4-difluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona en forma de un sólido de color blanquecino. (0,28 g, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,39 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,06-7,01 (m, 2 H), 6,79 (dd, J = 10,0, 7,6 Hz, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,12 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,84 (d, J = 5,2 Hz, 3 H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 331,0 [M+H]⁺.



5 **Ejemplo A9:** Una solución del **Ejemplo A3** (1,90 g, 5,39 mmol), 4-metoxibencilamina (1,110, 8,09 mmol) y DBU (1,232, 8,09 mmol) en NMP (15 ml) se calentó a 150 °C durante una noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua, a continuación salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %) para dar la sal de TFA de 7-(4-metoxibencilamino)-3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona. La sal se trató con solución saturada de NaHCO₃ (15 ml), se dejó reposar y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 7-(4-metoxibencilamino)-3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (901 mg, rendimiento del 36 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,10 (t, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 4,05-4,00 (m, 2 H), 4,50-4,45 (s, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,28 (s, 1 H), 6,71-6,69 (m, 1 H), 6,87-6,85 (m, 2 H), 7,18-7,15 (m, 1 H), 7,28-7,26 (m, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H); EM (ES-API) m/z: 453,2 [M+H]⁺.



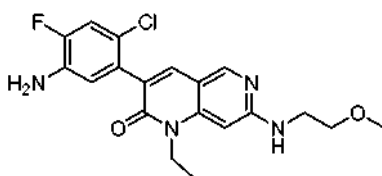
15 **Ejemplo A10:** **Ejemplo B2** (0,701 g, 3,53 mmol), **Ejemplo C2** (0,817, 3,53 mmol), y KF al 40 % en alúmina (3,59 g, 24,7 mmol) se combinaron en DMA (5 ml) y la mezcla se sonicó durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml), el sólido se eliminó por filtración a través de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua (2x), y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar como resultado 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-7-cloro-1-isopropil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,99 g, rendimiento del 77 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,87 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 5,55 (s, 2 H), 5,23 (s a, 1 H), 1,65 (d, J = 6,4 Hz, 6 H); EM (ESI) m/z: 366,0 [M+H]⁺.



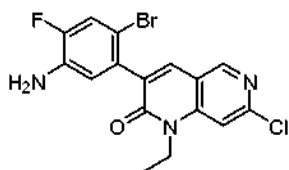
25 **Ejemplo A11:** (4-Metoxifenil)-N-metilmetanamina (0,56 g, 3,75 mmol) y DBU (0,52 ml, 3,75 mmol) se añadieron a una solución de **Ejemplo A10** (0,98 g, 2,68 mmol) en NMP (10 ml) y la mezcla se calentó bajo atmósfera de Ar a 155 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a TA, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía (EtOAc/DCM) para dar como resultado 7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-isopropil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,78 g, rendimiento del 60 %) en forma de una espuma de color blanco. EM (ESI) m/z: 481,0 (M+H⁺)

35 Se añadió TFA (5,55 g, 48,7 mmol) a 7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-isopropil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,78 g, 1,62 mmol) y la reacción se agitó durante 90 min a TA. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción se trató cuidadosamente con Na₂CO₃ sólido hasta que se volvió algo básica. La solución se extrajo con EtOAc (2x), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para dar como resultado 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-isopropil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,42 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color blanco amorfo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,34 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,17 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 6,95 (c, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 5,08 (s a, 1 H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,49 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); EM (ESI) m/z: 361,0 [M+H]⁺.

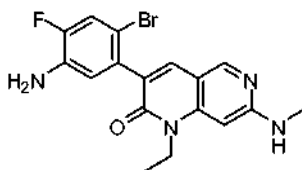
45



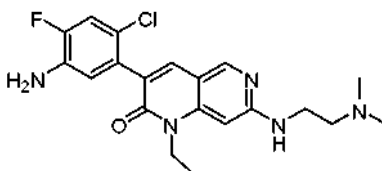
Ejemplo A12: Una suspensión de **Ejemplo A3** (1,50 g, 4,26 mmol) en 2-metoxietilamina (3 ml, 34,51 mm) se calentó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para proporcionar 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-7-(2-metoxietilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1,56 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,36 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,18 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 6,72 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,07 (m, 2 H), 3,47 (m, 4 H), 3,25 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H); EM (ESI) m/z: 391,1 [M+H]⁺.



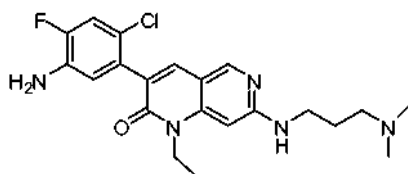
Ejemplo A13: Una mezcla de **Ejemplo C5** (2,191, 7,94 mmol), **Ejemplo B1** (1,538, 8,33 mmol) y KF en alúmina (40 % en peso) (9,22 g, 63,5 mmol) en DMA (40 ml) se sonicó durante 2 h. La mezcla se filtró a través de un lecho poco profundo de gel de sílice y se enjuagó bien con EtOAc. El filtrado se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (1x), LiCl al 5 % (2x), a continuación salmuera (1x), se secó (MgSO₄), y se concentró a sequedad para dar como resultado 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-7-cloro-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (2,793 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,77 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 4,27 (c, 2 H), 1,20 (t, 3 H); EM (ESI) m/z: 398,0 [M+H]⁺.



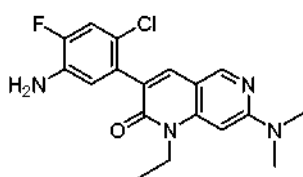
Ejemplo A14: Una suspensión de **Ejemplo A13** (1,50 g, 3,78 mmol) en dioxano (15 ml) se trató con metilamina (40 % en agua) (26,4 ml, 303 mmol) en un tubo de presión y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una gran cantidad de salmuera, a continuación se diluyó con EtOAc hasta que se disolvieron todos los sólidos. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (1x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (1x), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad. El sólido resultante se suspendió en MeCN/H₂O, se congeló y se solubilizó para dar como resultado 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1,32 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,37 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 6,99 (c, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,11 (c, 2 H), 2,84 (d, 3 H), 1,19 (t, 3 H); EM (ESI) m/z: 393,0 [M+H]⁺.



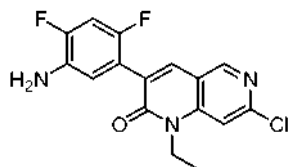
Ejemplo A15: A una solución de **Ejemplo A3** (1,00 g, 2,84 mmol) en DMF (10 ml) se añadió N,N-dimetiletanodiamina (0,250, 2,84 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 36 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en IPA para proporcionar 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-(dimetiletanodiamino)etilamino)-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,98 g, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,36 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,17 (d, J = 11 Hz, 1 H), 6,84 (m, 1 H), 6,72 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,08 (m, 2 H), 3,40 (m, 2 H), 2,41 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2,20 (s, 6 H), 1,18 (t, J = 6 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 404,2 [M+H]⁺.



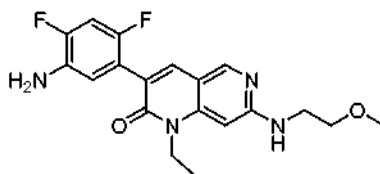
Ejemplo A16: A una solución de **Ejemplo A3** (1,00 g, 2,84 mmol) en DMF (10 ml) se añadió N,N-dimetilpropanoamina (0,870, 8,52 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 36 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y el disolvente se evaporó para proporcionar 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-(dimetilamino)propilamino)-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1,10 g, rendimiento del 93 %) en forma de una espuma naranja. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,36 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,20 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 6,76 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,08 (m, 2 H), 3,30 (m, 2 H), 2,26 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2,05 (m, 6 H), 1,66 (m, 2 H), 1,18 (t, J = 6 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 418,22 [M+H]⁺.



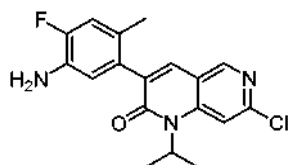
Ejemplo A17: Una solución del **Ejemplo A3** (0,25 g, 0,710 mmol) en THF (6 ml) se trató con dimetilamina (2 M en THF, 2,84 ml, 5,68 mmol) y se calentó a 80 °C durante una noche. Se añadió más cantidad de dimetilamina (2 M en THF, 5,68 ml, 11,36 mmol) durante 3 días y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. La mezcla se repartió entre DCM y solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3x). La combinación de extractos orgánicos se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-7-(dimetilamino)-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,21 g, rendimiento del 82 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,45 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,21 (c, 2 H), 3,14 (s, 6 H), 1,18 (t, 3 H); EM (ESI) m/z: 361,1 [M+H]⁺.



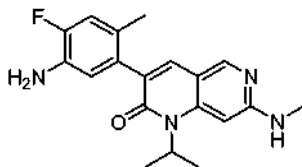
Ejemplo A18: A una solución del **Ejemplo B1** (19 g, 103,3 mmol) y **Ejemplo C4** (20,3 g, 103,3 mmol) en DMF (150 ml) se añadió K₂CO₃ (28,5 g, 206,6 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se vertió en agua (300 ml), se agitó a TA durante 10 min y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 3-(5-amino-2,4-difluoro-fenil)-7-cloro-1-etil-1H-[1,6]naftiridin-2-ona (22 g, rendimiento del 65 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,76 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,11 (t, J = 10,4 Hz, 1 H), 8,84 (dd, J = 10,0, 7,6 Hz, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 1,19 (t, J = 6,8 Hz, 3 H).



Ejemplo A19: A una suspensión del **Ejemplo A18** (0,180, 0,536 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió 2-metoxietilamina (0,462, 5,36 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 20 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se agitó con agua (50 ml). El sólido se filtró, se lavó y se secó para proporcionar 3-(5-amino-2,4-difluorofenil)-1-etil-7-(2-metoxietilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,185 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 375,1 [M+H]⁺.

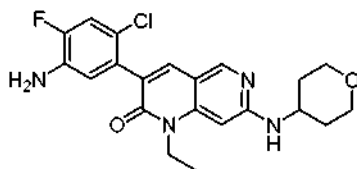


Ejemplo A20: Una mezcla de **Ejemplo B2** (5 g, 25 mmol), **Ejemplo C1** (5,3 g, 25 mmol) y Cs_2CO_3 (21,4 g, 66 mmol) en DMF (50 ml) se calentó a 100 °C durante una noche. El sólido se retiró por filtración y la torta de filtro se lavó con DMF. Los extractos orgánicos se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter pet) para dar 3-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-7-cloro-1-isopropil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1,7 g, rendimiento del 20 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,69 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 6,87-6,84 (d, $J = 12,4$ Hz, 1 H), 6,61-6,58 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 5,11-5,08 (s a, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 1,93 (s, 3 H), 1,50-1,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); EM (ESI) m/z : 346 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

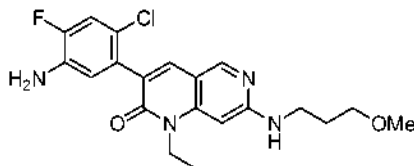


Ejemplo A21: Una mezcla de **Ejemplo A20** y (4-metoxi-bencil)-metil-amina (4,5 g, 30 mmol) se calentó a 180 °C bajo atmósfera de N_2 durante 8 h. El exceso de (4-metoxi-bencil)-metil-amina se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se suspendió en una solución acuosa de ácido acético al 50 % y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para dar 7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-3-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-1-isopropil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1,0 g, rendimiento del 76,9 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

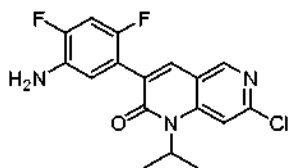
A una solución de 7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-3-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-1-isopropil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1,0 g, 2,2 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (3 ml) a TA. La mezcla resultante se agitó a TA durante 6 h, a continuación se lavó con H_2O (6x). Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, se extrajeron con DCM (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar 3-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-1-isopropil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,5 g, rendimiento del 66,8 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,41 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 6,90 (d, $J = 12,4$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 5,21 (s a, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 2,92 (d, $J = 4,8$ Hz, 3 H), 2,02 (s, 3 H), 1,58 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); EM (ESI) m/z : 341,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



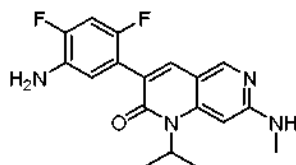
Ejemplo A22: **Ejemplo A3** (0,50 g, 1,420 mmol), 4-aminotetrahidropirano (0,431, 4,26 mmol) y TEA (0,394, 2,84 mmol) se combinaron en NMP (5 ml) y la mezcla se calentó a 180 °C bajo irradiación de microondas durante 6 h. Se añadió más cantidad de 4-aminotetrahidropirano (0,2 ml) y la mezcla se calentó a 180 °C bajo irradiación de microondas durante 3 h más. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos se lavaron con LiCl al 5 %, a continuación salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a sequedad y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,31 g, rendimiento del 52 %). EM (ESI) m/z : 417,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



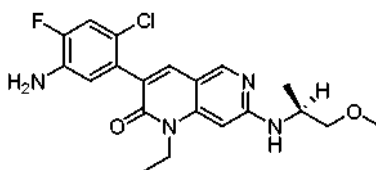
Ejemplo A23: **Ejemplo A3** (0,4 g, 1,14 mmol) y 3-metoxipropilamina (0,5 g, 5,69 mmol) se combinaron en NMP (5 ml) y se calentaron a 120 °C durante 24 h. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a sequedad y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para dar como resultado 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-7-(3-metoxipropilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (409 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,36 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,18 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 7,04 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,09 (c, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 3,41-3,30 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 1,80-1,73 (m, 2 H), 1,18 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 H); EM (ESI) m/z : 405,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



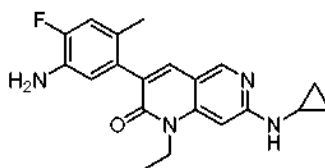
5 **Ejemplo A24:** Una solución del **Ejemplo C4** (5 g, 23,2 mmol), **Ejemplo B2** (4,6 g, 23,2 mmol) y Cs_2CO_3 (15 g, 2 equiv.) en DMF se calentaron a 80 °C durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 3-(5-amino-2,4-difluorofenil)-7-cloro-1-isopropil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (4 g, rendimiento del 49 %). EM (ESI) m/z: 350,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



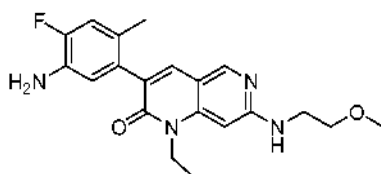
10 **Ejemplo A25:** Una mezcla del **Ejemplo A24** (4 g, 11,5 mmol) y metilamina (30 ml) se calentó a 100 °C en un recipiente precintado durante 12 h, a continuación se enfrió a TA. La mezcla se concentró y el residuo se lavó con EtOAc para dar 3-(5-amino-2,4-difluorofenil)-1-isopropil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (3,5 g, rendimiento del 90 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ 8,40 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,05 (t, J = 10 Hz, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 6,81 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 5,10 (s a, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 2,87 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,53 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); EM (ESI) m/z: 345,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



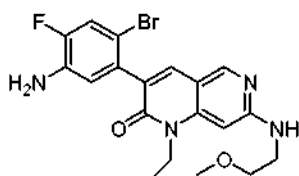
20 **Ejemplo A26:** **Ejemplo A3** (0,150, 0,426 mmol) y (S)-(+)-1-metoxi-2-propilamina (0,228, 2,56 mmol) se combinaron en NMP (4 ml) y se calentaron en el microondas a 180 °C durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de LiCl y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con solución saturada de LiCl (1x), H_2O (1x), y salmuera (1x), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar como resultado (S)-3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-7-(1-metoxipropilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,13 g, rendimiento del 75 %). EM (ESI) m/z: 405,1 ($\text{M} + \text{H}^+$), 407,1 ($\text{M} + 2 + \text{H}^+$).



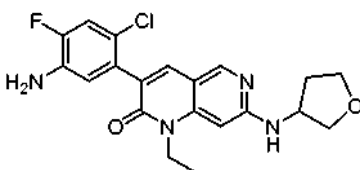
30 **Ejemplo A27:** Una solución del **Ejemplo A6** (500 mg, 1,507 mmol) y ciclopropilamina (860 mg, 15,07 mmol) en EtOH (15 ml) se calentó a 100 °C en un recipiente precintado. Después de 20 h la mezcla de reacción se trató con más cantidad de ciclopropilamina (860 mg, 15,07 mmol) y DMAP catalítico (10 mg) y se calentó a 100 °C durante 23 h, después a 115 °C durante 10 días. La mezcla se enfrió a TA, se concentró a sequedad y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (30 ml) y se lavó sucesivamente con agua (30 ml), solución saturada de NaHCO_3 (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN/ H_2O con TFA al 0,1 %). La solución acuosa se trató con solución saturada de NaHCO_3 (5 ml) y se dejó reposar. Se formó un sólido, que se recogió por filtración para producir 3-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-7-(ciclopropilamino)-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (124 mg, rendimiento del 23 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,36 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,18-4,12 (m, 2 H), 2,59 (m, 1 H), 1,94 (s, 3 H), 1,21 (t, 3 H), 0,75 (m, 2 H), 0,47 (m, 2 H); EM (ES-API) m/z: 353,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



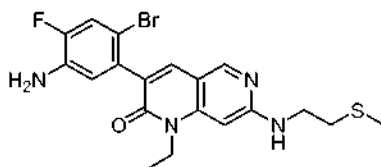
5 **Ejemplo A28:** A una suspensión del **Ejemplo A6** (0,500, 1,507 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió 2-metoxietilamina (2 ml, 23,22 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 40 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y el disolvente se evaporó para proporcionar 3-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-1-etil-7-(2-metoxietilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (405 mg, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color naranja amarillento. EM (ESI) m/z: 371,2 [M+H]⁺.



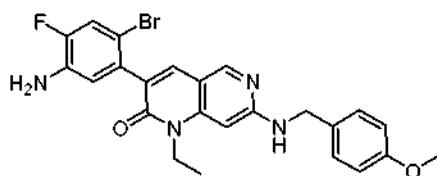
10 **Ejemplo A29:** Una solución del **Ejemplo A13** (0,500, 1,261 mmol) y 2-metoxi etilamina (0,947, 12,61 mmol) en NMP (5 ml) se calentó a 120 °C. Después de 4 h la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y el disolvente se evaporó para proporcionar 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(2-metoxietilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,486 g, rendimiento del 89 %) en forma de una masa de color parduzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,37 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7,04 (m, 1 H), 6,72 (d, J = 10 Hz, 1 H) 6,39 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,08 (m, 2 H), 3,50 (m, 4 H), 3,27 (s, 3 H), 1,18 (t, J = 6 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 435,1/437,1 [M+H]⁺.



25 **Ejemplo A30:** A una solución del **EJEMPLO A3** (2,0 g, 5,7 mmol) en NMP (10 ml) se añadió tetrahidro-furan-3-ilamina (1,5 g, 17,2 mmol) y DBU (1,7 g, 11,4 mmol). Se burbujó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y a continuación se calentó en el microondas a 180 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-7-(tetrahydrofuran-3-ilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,57 g, rendimiento del 25 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,39 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,27 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,46-4,42 (m, 1 H), 4,08 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,89-3,81 (m, 2 H), 3,75-3,69 (m, 1 H), 3,55-3,52 (m, 1 H), 2,22-2,17 (m, 1 H), 1,83-1,79 (m, 1 H), 1,20 (t, J = 6,8 Hz, 3 H).

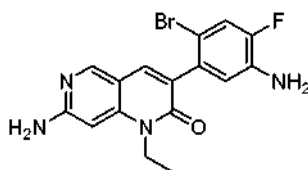


35 **Ejemplo A31:** **Ejemplo A13** (0,165, 0,416 mmol) y 2-(tiometil)etilamina (0,38 g, 4,16 mmol) se combinaron en NMP (2 ml) y la solución se calentó en el microondas a 180 °C durante 5 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y la solución resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar como resultado 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(2-(metiltio)etilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,19 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,37 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,15 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,09 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,53 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,66 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 451,1 [M+H]⁺.



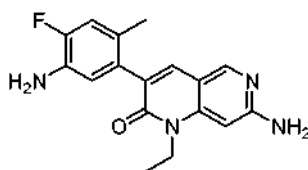
Ejemplo A32: **Ejemplo A13** (2,5 g, 6,35 mmol) y 4-metoxibencilamina (50 ml) se combinaron y se calentaron a 140 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA, a continuación se vertió sobre agua. El sólido
 5 resultante se recogió por filtración, se secó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter pet) para dar 7-(4-metoxibencilamino)-3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (2,5 g, rendimiento del 81 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,35 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,51-7,48 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,70 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,45 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,06-4,01 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,53 (s, 3 H), 1,10-1,07 (t, J = 6,8 Hz, 3 H).

10



Ejemplo A33: **Ejemplo A32** (2,5 g, 13,8 mmol) en TFA (30 ml) se agitó a 50-60 °C durante 2 días. La mezcla se concentró, se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (3x), después salmuera (3x).
 15 La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, y se concentró para obtener el producto en bruto. Se añadió ácido clorhídrico (6 M, 100 ml) al residuo y la solución se lavó con EtOAc (3x). La capa acuosa se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ y después se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (1x), se secaron y se concentraron para dar 7-amino-3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1 g, rendimiento del 53 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,56 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,73 (s, 2 H), 7,37 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,89-5,03 (s a, 2 H), 4,14-4,08 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 1,25-1,21 (t, J = 6,8 Hz, 3 H).

20

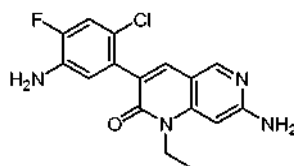


Ejemplo A34: Una solución del **Ejemplo A6** (2,5 g, 7,5 mmol) y 4-metoxibencilamina (30 ml) se calentó a reflujo a
 25 140 °C durante 2 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido acético al 20 % y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se filtró para proporcionar 7-(4-metoxibencilamino)-3-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona.

25

Se añadió TFA (2 ml, 26,9 mmol) a una solución de 7-(4-metoxibencilamino)-3-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-1-etil-
 30 1,6-naftiridin-2(1H)-ona en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se lavó con agua y la combinación de capas acuosas se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 7-amino-3-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,9 g, rendimiento del 46 %, en 2 etapas). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,30 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 6,83 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,40 (s, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,07 (c, J = 6,9 Hz, 2 H), 1,94 (s, 3 H), 1,19 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 313,3 [M + H]⁺.

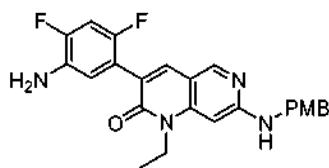
35



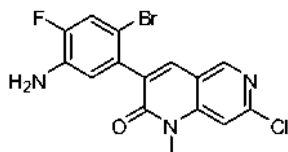
Ejemplo A35: **Ejemplo A9** (2 g, 4,4 mmol) en TFA (10 ml) se agitó a 60 °C durante una noche, enfrió a TA, se
 40 añadió a agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron al vacío, y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar como resultado 7-amino-3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (870 mg, rendimiento del 59 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,35 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,21 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,52 (s, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,09 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 1,22 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 333,2 [M + H]⁺.

40

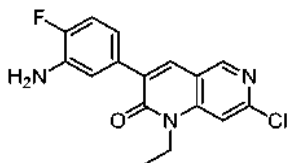
45



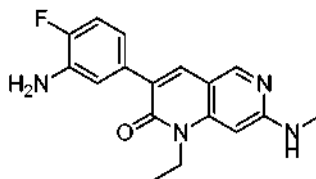
5 **Ejemplo A36:** Una solución del **Ejemplo A18** (1 g, 3 mmol) en (4-metoxifenil)metanamina (10 ml) se calentó a 130 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se vertió en una mezcla de 1:1 ácido acético y agua (10 ml), se agitó durante 30 minutos, y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y el filtrado se concentró para dar un producto en bruto que se purificó por
10 cromatografía sobre gel de sílice para dar 7-(4-metoxibencilamino)-3-(5-amino-2,4-difluorofenil)-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1 g, rendimiento del 69 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,40 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,57-7,54 (m, 1 H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,08-7,03 (m, 1 H), 6,90 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 6,78-6,72 (m, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,11-4,09 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 1,14-1,11 (t, J = 6,8 Hz, 3 H).



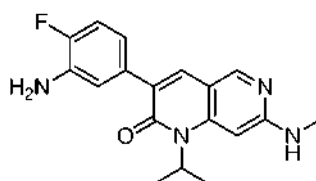
15 **Ejemplo A37:** A una solución del **Ejemplo B3** (1 g, 5,5 mmol) y el **Ejemplo C5** (1,53 g, 5,5 mmol) en DMA (10 ml) se añadió KF/Al₂O₃ (3 g), y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se vertió sobre agua. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó al vacío y se lavó con MTBE para dar 3-(5-amino-2-bromo-4-fluoro-fenil)-7-cloro-1-metil-1H-[1,6]naftiridin-2-ona (1,5 g, rendimiento del 67 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,76 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 11,2, 1 H), 6,75 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 3,62 (s, 3 H).



25 **Ejemplo A38:** Una solución del **Ejemplo B1** (6,0 g, 0,033 mol), 2-(3-amino-4-fluorofenil)acetato de etilo (6,4 g, 0,033 mol) y K₂CO₃ (9,17 g, 0,066 mol) en DMF (100 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (3x), se secaron (MgSO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía para proporcionar 3-(3-amino-4-fluorofenil)-7-cloro-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (7,0 g, rendimiento del 68 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,75 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,13 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 11,6, 8,4 Hz, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 1,19 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 318,2 [M+H]⁺.



35 **Ejemplo A39:** Usando el procedimiento en 2 etapas del Ejemplo A4 y A5, el **Ejemplo A38** (0,85 g, 2,7 mmol) y 4-metoxibencilmetilamina (10 ml) se combinaron para proporcionar 3-(3-amino-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,45 g, rendimiento del 32 %, 2 etapas). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,40 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,95 (m, 2 H), 6,76 (m, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,14 (m, 2 H), 2,85 (s a, 3 H), 1,20 (t, J = 6,0, 3 H); EM (ESI) m/z (M+H⁺): 313,3.

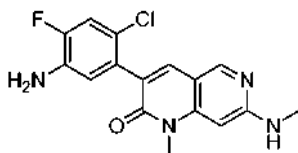


40 **Ejemplo A40:** KF/Al₂O₃ (40 % en peso, 10 g, 69 mmol) se añadió a una solución de **Ejemplo B2** (6 g, 30 mmol) y (3-

amino-4-fluorofenil)acetato de etilo (6 g, 30 mmol) en DMA (80 ml) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se vertió en agua, y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con Et₂O, y se secó al vacío para dar 3-(3-amino-4-fluorofenil)-7-cloro-1-isopropil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (7 g, rendimiento del 70 %). RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆): δ 8,71 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,11 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 11,6, 8,4 Hz, 1 H), 6,76 (m, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 5,15 (m, 1 H), 1,52 (d, J = 7,2 Hz, 1 H); EM (ESI) m/z: 332,0 [M+H]⁺.

Una mezcla de 3-(3-amino-4-fluorofenil)-7-cloro-1-isopropil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (4 g, 12,1 mmol) y (4-metoxibencil)metilamina (15 ml) se desgasificó a presión reducida, a continuación se calentó a 180 °C bajo atmósfera de N₂ durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar 3-(3-amino-4-fluoro-fenil)-1-isopropil-7-[(4-metoxibencil)-metil-amino]-1H-[1,6]naftiridin-2-ona (5,3 g) en forma de un sólido contaminado con sal de HCl de (4-metoxibencil)metilamina.

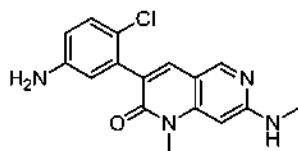
La 3-(3-amino-4-fluoro-fenil)-1-isopropil-7-[(4-metoxibencil)-metil-amino]-1H-[1,6]naftiridin-2-ona (5,3 g) anteriormente preparada se combinó con TFA (50 ml) en DCM (150 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida, el residuo se disolvió en HCl al 10 % y se lavó con EtOAc (3x). La capa acuosa se basificó (pH=11), se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 3-(3-amino-4-fluoro-fenil)-1-isopropil-7-metilamino-1H-[1,6]naftiridin-2-ona (1,26 g, rendimiento del 32 % en dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,36 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,06 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 11,6, 8,4 Hz, 1 H), 6,88 (m, 1 H), 6,72 (m, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,07 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 2,83 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); EM (ESI) m/z: 327,1 [M+H]⁺.



Ejemplo A41: Ejemplo C2 (3 g, 12,9 mmol), **Ejemplo B3** (2,2 g, 12,9 mmol) y KF/Al₂O₃ (40 %, 6 g, 41 mmol) se combinaron en DMA (40 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se lavó con Et₂O para dar 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-7-cloro-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (2,6 g, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,74 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 3,60 (s, 3 H); EM (ESI) m/z: 338,1 [M+H]⁺.

Una mezcla de 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-7-cloro-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (2,5 g, 7,4 mmol) y 4-metoxi-N-metilbencilamina (4 ml) se calentó a 180 °C bajo atmósfera de N₂ durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó para dar 7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (3 g, rendimiento del 89 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,47 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 5,86 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,87 (s, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 3,09 (s, 3 H); EM (ESI) m/z: 453,2 [M+H]⁺.

Una solución de 7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (3 g, 6,6 mmol) en DCM (50 ml) se trató con TFA (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en HCl al 10 % (50 ml) se lavó con EtOAc, se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1,6 g, rendimiento del 72 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,36 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,17 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 6,71 (d, J = 9,6 Hz, 1), 6,15 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 3,42 (s, 1 H), 2,84 (d, J = 4,4 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 333,1 [M+H]⁺.

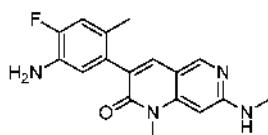


Ejemplo A42: Ejemplo B3 (3,2 g, 18,8 mmol), **Ejemplo C6** (4,0 g, 18,8 mmol) y Cs₂CO₃ (12,3 g, 37,6 mmol) se combinaron en DMF (80 ml) y se calentaron a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (600 ml) y el precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar 3-(5-amino-2-clorofenil)-7-cloro-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (5,0 g, rendimiento del 83 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,74 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,57 (dd, J = 8,4 Hz, 2,8 Hz, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 3,60 (s, 3 H).

Una mezcla de 3-(5-amino-2-clorofenil)-7-cloro-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (5 g, 15,67 mmol), 4-

metoxibencilmetilamina (3,6 g, 23,5 mmol) y DBU (3,7 g, 23,5 mmol) en NMP (80 ml) se calentó a 180 °C bajo atmósfera de N₂ durante 4 h. La reacción se enfrió a TA y se vertió en agua (600 ml). El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-3-(5-amino-2-clorofenil)-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (6,5 g, rendimiento del 95 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,46 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,54-6,51 (m, 2 H), 6,29 (s, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 3,07 (s, 3 H).

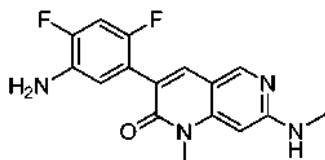
Se añadió TFA (10 ml, 134 mmol) a una solución de 7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-3-(5-amino-2-clorofenil)-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (4 g, 9,2 mmol) en DCM (50 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en HCl, se lavó con EtOAc (3x), se neutralizó con solución saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía para dar 3-(5-amino-2-clorofenil)-1-metil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1,7 g, rendimiento del 58 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,36 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,06-7,00 (m, 2 H), 6,54-6,50 (m, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 314,9 [M + H]⁺.



Ejemplo A43: Una solución de **Ejemplo B3** (2 g, 11,8 mmol) en DMA (40 ml) se trató con **Ejemplo C1** (2,5 g, 11,8 mmol), seguido de KF/Al₂O₃ (40 % en peso, 10 g, 68 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se filtró, el filtrado se vertió en agua y el precipitado se recogió por filtración y se secó para dar 3-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-7-cloro-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (2,5 g, rendimiento del 69 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,72 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 6 Hz, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 1,95 (s, 3 H); EM (ESI) m/z: 318,0 [M + H]⁺.

3-(5-Amino-4-fluoro-2-metilfenil)-7-cloro-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1,36 g, 4,28 mmol, 1,00 equiv.), 4-metoxi-N-metilbencilamina (0,971, 6,42 mmol, 1,50 equiv.) y DBU (0,960 ml, 6,42 mmol, 1,50 equiv.) se combinaron en NMP (20 ml) y se calentaron a 180 °C bajo atmósfera de Ar durante una noche. La mezcla se enfrió a TA y se vertió sobre H₂O (200 ml). Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se enjuagaron muy bien con H₂O, se secaron en el filtro hasta estar húmedos y a continuación se disolvieron en EtOAc. La solución se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar como resultado 7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-3-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1,86 g, rendimiento del 100 %) en forma de una espuma quebradiza de color marrón que se usó tal cual en la siguiente reacción. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,45 (s, 1 H), 7,63 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,86-6,82 (m, 1 H), 6,57 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,29 (s, 1H), 4,88 (s a, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 3,69 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,94 (s, 3 H); EM (ESI) m/z: 433,3 [M+H]⁺.

7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-3-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1,86 g, 4,3 mmol) y TFA (9,5 ml, 121 mmol) se combinaron y se agitaron a TA durante una noche. La mezcla se trató lentamente con Na₂CO₃ 2 M hasta que la mezcla se volvió ligeramente básica, solo, a continuación se agitó a TA durante 1 h. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron abundantemente con H₂O, se secaron parcialmente al aire y a continuación a alto vacío a 65 °C. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (THF/EtOAc) para dar como resultado 3-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,86 g, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,35 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 6,99 (c, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 4,87 (s a, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 2,84 (d, J = 5,2 Hz, 3 H), 1,94 (s, 3 H); EM (ESI) m/z: 313,2 [M+H]⁺.



Ejemplo A44: **Ejemplo B3** (2 g, 9,3 mmol), **Ejemplo C4** (1,6 g, 9,3 mmol) y KF/Al₂O₃ (40 %, 5 g, 34,4 mmol) se combinaron en DMA y se agitaron durante 10 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía para dar 3-(5-amino-2,4-difluorofenil)-7-cloro-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (2 g, rendimiento del 68 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,41 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,06-7,03 (m, 1 H), 6,81-6,75 (m, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 3,48 (s, 3 H); EM (ESI) m/z: 322,7 [M+H]⁺.

3-(5-Amino-2,4-difluorofenil)-7-cloro-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (2,4 g, 7,5 mmol) y 4-metoxi-N-metilbencilamina (10 ml) se combinaron en un recipiente precintado que se calentó a 200 °C durante una noche. Los compuestos

volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-3-(5-amino-2,4-difluorofenil)-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (3 g, rendimiento del 91 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 5 Una solución de 7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-3-(5-amino-2,4-difluorofenil)-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (3 g, 6,8 mmol) en DCM (100 ml) se trató con TFA (20 ml) y se agitó a TA durante 6 h. La mezcla se extrajo con agua y la combinación de capas acuosas se neutralizó con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar 3-(5-amino-2,4-difluorofenil)-1-metil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (661 mg, rendimiento del 30 %). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,39 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,08-6,93 (m, 2 H), 6,80 (dd, $J = 10,2, 8,1$ Hz, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 2,84 (d, $J = 4,8$ Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 317,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



- 15 **Ejemplo A45:** Una solución de 4-cloro-2-fluoroanilina (5,0 g, 34,3 mmol) en ácido acético (3 ml) se trató con anhídrido acético (6,45 ml, 68,7 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, se agitó durante 2 h y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado N-(4-cloro-2-fluorofenil)acetamida (6,12 g, rendimiento del 95 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,80 (s, 1 H), 7,91 (t, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,45 (dd, $J = 10,8, 2,4$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 2,07 (s, 3 H).

- 20 Una solución a -78 °C de N-(4-cloro-2-fluorofenil)acetamida (2,00 g, 10,66 mmol) en THF (40 ml), bajo atmósfera de Ar, se trató con butillitio (16,66 ml, 26,7 mmol), se agitó a -78 °C durante 2,5 h, se trató lentamente con DMF (1,651 ml, 21,32 mmol), se agitó durante 15 min a -78 °C y se calentó lentamente a TA. La mezcla se agitó durante 2 h, se trató con solución saturada de NH_4Cl , se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar como resultado N-(4-cloro-2-fluoro-3-formilfenil)acetamida (1,1 g, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (ESI) m/z: 216,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 30 Una solución a 0 °C de N-(4-cloro-2-fluoro-3-formilfenil)acetamida (1,1 g, 5,10 mmol) en MeOH (10 ml) se trató en porciones con borohidruro sódico (0,193, 5,10 mmol), se agitó a 0 °C durante 0,5 h, después se calentó a TA y se concentró a sequedad. El residuo se trató con agua, se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para dar como resultado N-(4-cloro-2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)acetamida (1,05 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 218,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 35 A 0 °C, N-(4-cloro-2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)acetamida (1,05 g, 4,82 mmol) y TEA (1,003 ml, 7,24 mmol) en DCM (30 ml) se trataron lentamente con cloruro de metanosulfonilo (0,414, 5,31 mmol), se calentaron a TA y se agitaron durante 2 h. La mezcla se trató con solución saturada de NaHCO_3 , se extrajo con DCM (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para dar como resultado metanosulfonato de 3-acetamido-6-cloro-2-fluorobencilo (1,31 g, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (ESI) m/z: 296,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

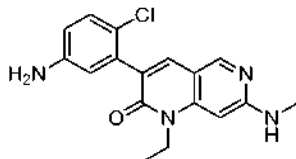
- 45 Una solución de metanosulfonato de 3-acetamido-6-cloro-2-fluorobencilo (1,31 g, 3,54 mmol) en DMSO (10 ml) se trató con cianuro de sodio (0,868, 17,72 mmol), se agitó a TA durante una noche, se trató con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar como resultado N-(4-cloro-3-(cianometil)-2-fluorofenil)acetamida (630 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (ESI) m/z: 227,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 50 Se burbujeó HCl gaseoso en EtOH (30 ml) a 0 °C, se añadió a N-(4-cloro-3-(cianometil)-2-fluorofenil)acetamida (0,28 g, 1,235 mmol) y se calentó a 80 °C durante 7 h. La mezcla se enfrió a TA, se concentró a sequedad y el residuo se neutralizó con solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar como resultado 2-(3-amino-6-cloro-2-fluorofenil)acetato de etilo (250 mg, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (ESI) m/z: 232,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

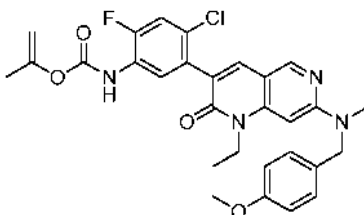
- 60 Una solución de 2-(3-amino-6-cloro-2-fluorofenil)acetato de etilo (0,252 g, 1,089 mmol) en DMA (5 ml) se trató con **Ejemplo B1** (0,201 g, 1,089 mmol) y KF soportado sobre alúmina (40 %, 1,107 g, 7,62 mmol) y se sonicó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de tierra de diatomeas y se enjuagó bien con EtOAc. El filtrado se lavó con éter, después salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró a sequedad para dar como resultado el 3-(3-amino-6-cloro-2-fluorofenil)-7-cloro-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona en bruto (450 mg, rendimiento del 117 %) en

forma de un sólido de color blanco amorfo que se usó sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: 352,0 [M+H]⁺.

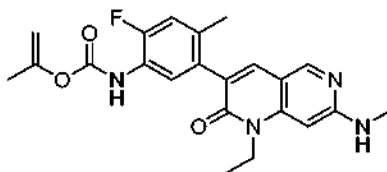
Una solución de 3-(3-amino-6-cloro-2-fluorofenil)-7-cloro-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,45 g, 1,150 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con metilamina (40 % en agua, 7,14 g, 92 mmol) y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con salmuera y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para dar como resultado 3-(3-amino-6-cloro-2-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (350 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco amorfo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,41 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,07 (c, J = 4,9 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1 H), 6,77 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,15-4,13 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,87 (d, J = 4,9 Hz, 3 H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 347,1 [M+H]⁺.



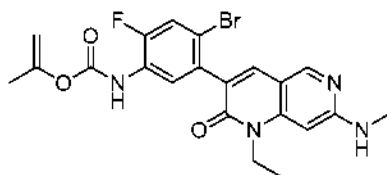
15 **Ejemplo A46:** Usando el procedimiento en tres etapas del Ejemplo A42, **Ejemplo B1** (3,5 g, 18,8 mmol), **Ejemplo C6** (4,0 g, 18,8 mmol), Cs₂CO₃ (12,3 g, 37,6 mmol), 4-metoxibencilmetilamina (3,6 g, 23,5 mmol) y TFA (10 ml, 134 mmol) se combinaron para proporcionar 3-(5-amino-2-clorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (1,68 g, rendimiento del 27 % sobre 3 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,36 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,05 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1 H), 6,96 (c, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,54-6,50 (m, 2 H), 6,21 (s, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,11 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 329,2 [M + H]⁺.



25 **Ejemplo A47:** Una mezcla bifásica de **Ejemplo A4** (1,00 g, 2,142 mmol) en EtOAc (25 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (25 ml) se trató con cloroformiato de isopropenilo (516 mg, 4,28 mmol) y se agitó vigorosamente a TA durante 3 h. Se añadió hexano (10 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó. Las capas del filtrado se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se combinó con el sólido aislado anteriormente para dar como resultado (4-cloro-5-(1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)carbamato de prop-1-en-2-ilo (1,168 g, rendimiento del 98 %). EM (ESI) m/z: 551,2 [M+H]⁺.

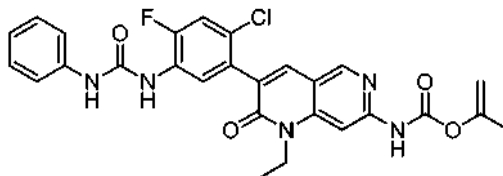


35 **Ejemplo A48:** Una solución bifásica de **Ejemplo A2** (300 mg, 0,919 mmol) en EtOAc (10 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) se trató con cloroformiato de isopropenilo (138 mg, 1,149 mmol) y se agitó a TA durante 6 h. Se añadió más cantidad de cloroformiato de isopropenilo (50 μl) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para dar como resultado (5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)carbamato de prop-1-en-2-ilo (378 mg, rendimiento del 100 %). EM (ESI) m/z: 411,2 [M+H]⁺.

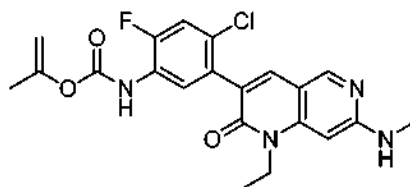


Ejemplo A49: Una solución del **Ejemplo A14** (0,75 g, 1,917 mmol) a 0 °C en una mezcla bifásica 1:1:1 de EtOAc/THF/solución saturada de NaHCO₃ (90 ml) se trató con cloroformiato de isopropenilo (0,220 ml, 2,013 mmol),

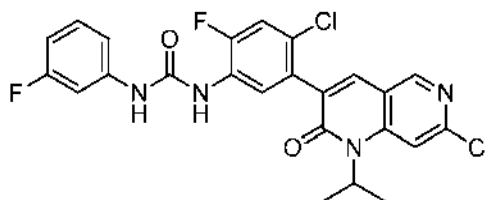
se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. Se añadió más cantidad de cloroformiato de isopropenilo (0,220 ml, 2,013 mmol), la mezcla se agitó a ta durante 3 h, a continuación se introdujo en la nevera durante la noche. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para dar como resultado (4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)carbamato de prop-1-en-2-ilo (960 mg, rendimiento del 105 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,81 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,72-7,61 (m, 3 H), 7,04 (m, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,72 (d, J = 9,5 Hz, 2 H), 4,13 (m, 2 H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,91 (s, 3 H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 475,1 [M+H]⁺.



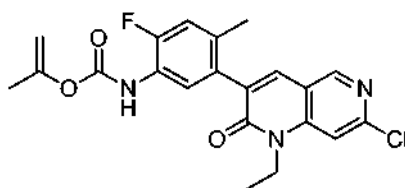
Ejemplo A50: Una solución del **Ejemplo 21** (0,1 g, 0,221 mmol) en piridina (5 ml) se trató con cloroformiato de isopropenilo (0,027 ml, 0,243 mmol) y se agitó a TA durante una noche. Se añadió agua y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado (3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)carbamato de prop-1-en-2-ilo (105 mg, rendimiento del 89 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,82 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 2 H), 7,26 (m, 2 H), 6,97 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 4,80-4,79 (m, 2 H), 4,21 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,96 (s, 3 H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 536,1 [M+H]⁺.



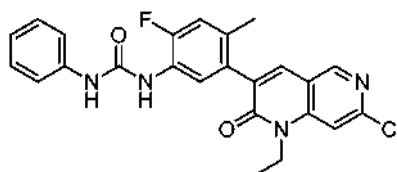
Ejemplo A51: Una suspensión del **Ejemplo A5** (0,154 g, 0,444 mmol) en EtOAc (2,5 ml) se trató con solución saturada de NaHCO₃ (2,5 ml) y cloroformiato de isopropenilo (0,046 ml, 0,422 mmol) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente a TA durante 3,5 h. Se añadió más cantidad de cloroformiato de isopropenilo (20 μl) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla se diluyó con más cantidad de EtOAc y solución saturada de NaHCO₃ y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en piridina (1,5 ml), se enfrió a 0 °C, se trató con cloroformiato de isopropenilo (15 μl) y se dejó calentar a TA. La mezcla se volvió a enfriar a 0 °C, se trató con más cantidad de cloroformiato de isopropenilo (7 μl) y se dejó calentar a TA. La mezcla se volvió a enfriar de nuevo a 0 °C, se trató con cloroformiato de isopropenilo (5 μl), se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con salmuera y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar como resultado (4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)carbamato de prop-1-en-2-ilo (141 mg, rendimiento del 74 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,80 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,73 (m, 2 H), 4,13 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,85 (d, J = 4,9 Hz, 3 H), 1,91 (s, 3 H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), EM (ESI) m/z: 431,1 [M+H]⁺.



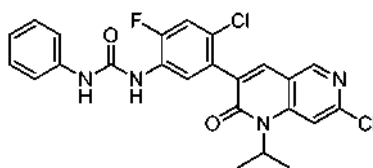
Ejemplo A52: Una mezcla de **Ejemplo A10** (200 mg, 0,546 mmol) y piridina (173 mg, 2,184 mmol) en THF (5 ml) se trató con isocianato de 3-fluorofenilo (90 mg, 0,655 mmol) y se agitó a TA durante una noche. La mezcla se trató con agua y EtOAc y la mayoría de la capa acuosa se retiró. Se añadió DMF, la mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO₃ y se dejó reposar a TA. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(7-cloro-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea (153 mg, rendimiento del 56 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,31 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,79 (m, 1 H), 5,12 (m, 1 H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6 H); EM (ESI) m/z: 503,1 [M+H]⁺.



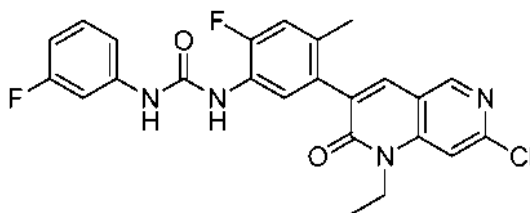
5 **Ejemplo A53:** Una suspensión de **Ejemplo A6** (0,161 g, 0,485 mmol) en EtOAc (2,5 ml) se trató con solución saturada de NaHCO₃ (2,5 ml) seguido de cloroformato de isopropenilo (0,080 ml, 0,728 mmol) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente a TA durante 2 h. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a sequedad para dar como resultado (5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)carbamato de prop-1-en-2-ilo (rendimiento del 100 % supuesto). EM (ESI) m/z: 416,1 [M+H]⁺.



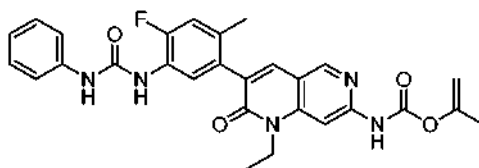
10 **Ejemplo A54:** Una solución del **Ejemplo A6** (0,200 g, 0,603 mmol) y TEA (0,126 ml, 0,904 mmol) en THF (6 ml) se trató con isocianato de fenilo (0,066 ml, 0,603 mmol) y se agitó a TA durante una noche. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea (211 mg, rendimiento del 78 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,01 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,01-7,98 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 2 H), 7,25 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 6,97-6,90 (m, 1 H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 451,1 [M+H]⁺.



20 **Ejemplo A55:** Una mezcla de **Ejemplo A10** (700 mg, 1,911 mmol) y piridina (605 mg, 7,65 mmol) en THF (15 ml) se trató con isocianato de fenilo (250 mg, 2,103 mmol) y se agitó a TA durante 19 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO₃ y se dejó reposar a TA. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(7-cloro-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (325 mg, rendimiento del 35 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,10 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,73 (m, 1 H), 8,23 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 2 H), 6,97 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 5,11 (m, 1 H), 1,52 (d, J = 6,7 Hz, 6 H); EM (ESI) m/z: 485,1 [M+H]⁺.

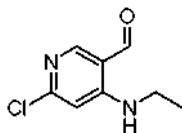


35 **Ejemplo A56:** Una solución del **Ejemplo A6** (0,200 g, 0,603 mmol) y TEA (0,126 ml, 0,904 mmol) en THF (6 ml) se trató con isocianato de 3-fluorofenilo (0,083 ml, 0,723 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex). El material se trató con DCM y el sólido se recogió mediante filtración. El filtrado se concentró a sequedad, se volvió a purificar por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) y se combinó con el sólido aislado para dar como resultado 1-(5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea (88 mg, rendimiento del 31 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,23 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,46 (dt, J = 12,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,18 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 7,05 (ddd, J = 8,2, 2,0, 0,9 Hz, 1 H), 6,77 (td, J = 8,3, 2,5 Hz, 1 H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 469,1 [M+H]⁺.



Ejemplo A57: Una mezcla de **Ejemplo A34** (0,3 g, 0,960 mmol), isocianato de fenilo (0,137, 1,153 mmol) y TEA (0,134, 0,960 mmol) en THF (5 ml) se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se trató con EtOAc al 30 %/Hex, se agitó durante varios minutos y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea (350 mg, rendimiento del 84 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,01 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 2 H), 7,24-7,26 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 6,95 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,47 (s, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 4,09 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 432,1 [M+H]⁻.

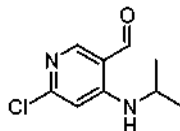
Una solución de 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea (0,35 g, 0,811 mmol) en piridina (5 ml) se trató con cloroformato de isopropenilo (0,147 g, 1,217 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua, la mezcla se agitó durante 10 minutos y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado (1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)carbamato de prop-1-en-2-ilo (360 mg, rendimiento del 86 %). EM (ESI) m/z: 516,2 [M+H]⁺.



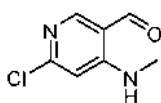
Ejemplo B1: Una solución a 0 °C de **Ejemplo C3** (4,4 g, 20 mmol) en MeCN (50 ml) se trató gota a gota con una solución de etilamina al 65 % en agua (2,7 g, 39 mmol), se calentó a TA y se agitó. La reacción se concentró y el residuo se lavó con agua para dar 6-cloro-4-(etilamino)nicotinato de etilo (3,9 g, rendimiento del 91 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,51 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 6,53 (m, 1 H), 4,19 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,78 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 229,1 [M+H]⁺.

Una solución a -50 °C de 6-cloro-4-(etilamino)nicotinato de etilo (3,9 g, 17 mmol) en THF (50 ml) se trató con LiAlH₄ (3,6 g, 95 mmol), se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con NaOH al 10 % (3,6 ml), se filtró y el filtrado se trató con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar (6-cloro-4-(etilamino)piridin-3-il)metanol (2,5 g, rendimiento del 79 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,84 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,17 (m, 1 H), 5,25 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,44 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,23 (m, 2 H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

A una solución de (6-cloro-4-(etilamino)piridin-3-il)metanol (2,5 g, 13,4 mmol) en DCM (30 ml) se añadió MnO₂ (5,8 g, 67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 6-cloro-4-(etilamino)nicotinaldehído (2,2 g, rendimiento del 89 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,82 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 3,28 (m, 2 H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 185,0 [M + H]⁺.



Ejemplo B2: Usando el procedimiento en tres etapas del **Ejemplo B1**, **Ejemplo C3** (20 g, 91 mmol) e isopropilamina (60 % en agua, 18 g, 182 mmol) se convirtieron en 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinaldehído (16 g, rendimiento del 81 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,82 (s, 1 H), 8,43-8,39 (m, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 6 H).

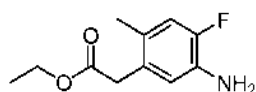


Ejemplo B3: Una solución a 0 °C de 4,6-dicloronicotinato de etilo (5 g, 22,8 mmol) en MeCN (30 ml) se trató gota a gota con una solución acuosa de metilamina (65 %, 5,2 g, 45,6 mmol), se calentó a TA y se agitó durante 8 h. La mezcla se concentró a sequedad, el residuo se suspendió en H₂O y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar 6-cloro-4-

(metilamino)nicotinato de etilo (4 g, rendimiento del 82 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,48 (s, 1 H), 8,04 (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 4,27 (c, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 2,85 (d, $J = 5,1$ Hz, 3 H), 1,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H).

5 Una solución a 0 °C de 6-cloro-4-(metilamino)nicotinato de etilo (4 g, 18,7 mmol) en THF (40 ml), bajo atmósfera de N_2 , se trató en porciones con LiAlH_4 (1,4 g, 37,4 mmol), se agitó durante 20 min, a continuación, se trató cuidadosamente con agua seguido de NaOH 2 N. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró para dar como resultado (6-cloro-4-(metilamino)piridin-3-il)metanol (2,9 g, rendimiento del 91 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,96 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 4,39 (m, 2 H), 2,81-2,68 (m, 3 H).

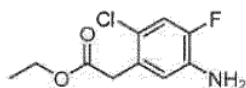
15 Una mezcla de (6-cloro-4-(metilamino)piridin-3-il)metanol (2,9 g, 16,7 mmol) y MnO_2 (11,7 g, 133,6 mmol) en DCM anhidro (25 ml) se agitó a 30 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar 6-cloro-4-(metilamino)nicotinaldehído (2,5 g, rendimiento del 87 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,83 (s, 1 H), 8,52 (s a, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 2,87 (d, $J = 5,8$ Hz, 3 H); EM (ESI) m/z : 171,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



20 **Ejemplo C1:** A HNO_3 fumante en agitación (90 % en peso, 30,0 ml, 643 mmol) a -15 °C se añadió ácido 4-fluoro-2-metilfenilacético (15 g, 89,2 mmol) en porciones de tal forma que la temperatura interna permaneció por debajo de -10 °C. Después de completar la adición, la reacción se agitó con calentamiento a 5 °C durante 15 min. La mezcla se vertió en hielo (400 g), se agitó vigorosamente hasta que el hielo se fundió por completo y el sólido resultante se recogió por filtración, en enjuagó bien con H_2O y se secó sobre el filtro para dar como resultado el ácido 2-(4-fluoro-2-metil-5-nitrofenil)acético (18,43 g, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 8,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 2,44 (s, 3 H).

30 El ácido 2-(4-fluoro-2-metil-5-nitrofenil)acético (18,43 g, 86,5 mmol) y ácido H_2SO_4 conc. (4,00 ml) se combinaron en EtOH (300 ml) y se calentaron a 85 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se concentró, el residuo se disolvió en MTBE y se lavó con H_2O (2x), después salmuera (2x), se secó (MgSO_4), y se evaporó para dar como resultado 2-(4-fluoro-2-metil-5-nitrofenil)acetato de etilo (16,79 g, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite naranja oscuro que se usó sin purificación adicional. EM (ESI) m/z : 242,0 $(\text{M}+\text{H})^+$.

35 Una solución de 2-(4-fluoro-2-metil-5-nitrofenil)acetato de etilo (16,79 g, 69,6 mmol) en EtOH (60 ml) se trató con Pd al 10 %/C (50 % húmedo, 7,41 g, 3,48 mmol) y se hidrogenó (3,5 atm) durante 2 h. Los sólidos se retiraron por filtración a través de tierra de diatomeas, se enjuagaron con EtOH y el filtrado se concentró para dar como resultado 2-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)acetato de etilo (13,18 g, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite pardo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6,80 (d, $J = 12,4$ Hz, 1 H), 6,59 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 4,05 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 2,05 (s, 3 H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); EM (ESI) m/z : 212,2 $(\text{M}+\text{H})^+$.

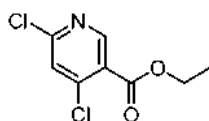


40 **Ejemplo C2:** HNO_3 (10,35 g, 98,6 mmol) se añadió gota a gota a una solución a -10 °C de ácido 2-(2-cloro-4-fluorofenil)acético (16,9 g, 89,6 mmol) en H_2SO_4 conc. (60 ml), se agitó a 0 °C durante 10 min, a continuación se vertió cuidadosamente en agua enfriada con hielo. El sólido de color crema se recogió por filtración y se secó para dar el ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenil)acético (20,5 g, rendimiento del 98 %). RMN ^1H (400 Hz, DMSO- d_6): δ 12,71 (s a, 1 H), 8,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 3,85 (s, 2 H).

50 Una solución a 0 °C de ácido 2-(2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenil)acético (20,5 g, 88 mmol) en EtOH (150 ml) se trató con dicloruro de sulfurilo (21 g, 0,17 mol), a continuación se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trató con solución saturada de Na_2CO_3 a pH 7-8. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para dar 2-(2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenil)acetato de etilo (22,5 g, rendimiento del 98 %). RMN ^1H (400 Hz, DMSO- d_6): δ 8,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,91 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 4,09 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

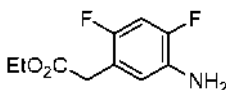
55 Una solución de 2-(2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenil)acetato de etilo (22,5 g, 86,2 mmol) en EtOH (200 ml) se agitó con Ni Raney (suspensión al 20 % en agua, 5,0 g, 17 mmol) en una atmósfera de hidrógeno (30 psi) durante 5 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar 2-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)acetato de etilo (19 g, rendimiento del 95 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,10 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,05 (c, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 1,14 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 H); EM (ESI) m/z : 232,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

60



Ejemplo C3: éster dietílico del ácido 3-oxo-pentanodioico (101 g, 0,5 mmol), ortoformiato de trietilo (81,4 g, 0,55 mol) y anhídrido acético (102 g, 1 mol) se combinaron y se calentaron a 120 °C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a TA y se disolvió en DCM (1 l). Después de enfriamiento adicional a 0 °C, se añadió amoniaco (30 %, 80 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante una noche. El producto se extrajo con agua (2x) y la capa acuosa se acidificó a pH 5 con HCl conc. El precipitado se recogió por filtración para dar como resultado 4,6-dihidroxicotinato de etilo (60,0 g, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,99 (s, 1 H), 5,58 (s, 1 H), 4,23 (c, J = 6,8, 14,0 Hz, 2 H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 184,1 [M+H]⁺.

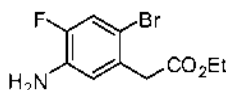
4,6-Dihidroxicotinato de etilo (60 g, 0,328 mol) se añadió lentamente a POCl₃ (500 ml), a continuación se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla resultante se destiló a presión reducida para retirar el exceso de POCl₃. El residuo se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 30 minutos antes de extraer con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar 4,6-dicloronicotinato de etilo (65 g, rendimiento del 90 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,80 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 4,34 (c, J = 6,9 Hz, 2 H), 1,31 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 220,1 [M+H]⁺.



Ejemplo C4: Una solución a 0 °C de ácido (2,4-difluoro-fenil)acético (14,5 g, 0,084 mol) en H₂SO₄ (60 ml) se trató gota a gota con HNO₃ al 69 % (6 ml), se agitó a 0 °C durante 35 min, a continuación se vertió en agua enfriada con hielo. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar el ácido (2,4-difluoro-5-nitro-fenil)acético (16 g, rendimiento del 88 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,30 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 3,75 (s, 2 H).

Una solución de ácido (2,4-difluoro-5-nitro-fenil)acético (16 g, 74 mmol) en EtOH (200 ml) y 98 % H₂SO₄ (14 ml) se calentó a reflujo a 80 °C durante 2,5 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, y la solución resultante se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 2-(2,4-difluoro-5-nitrofenil)acetato de etilo (16 g, rendimiento del 89 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,22 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,55 (t, J = 11,1 Hz, 1 H), 4,06 (m, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 3 H).

Una mezcla de 2-(2,4-difluoro-5-nitrofenil)acetato de etilo (16 g, 130 mmol) y Pd al 10 %/C (1,6 g, 1,5 mmol) en EtOAc se hidrogenó (30 psi) a TA durante 12 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 2-(5-amino-2,4-difluorofenil)acetato de etilo (14 g, rendimiento del 99 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,98 (t, J = 9,9 Hz, 1 H), 6,70 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,06 (m, 2 H), 3,53 (s, 2 H), 1,16 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 216,2 [M+H]⁺.

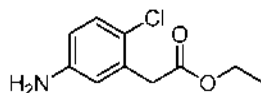


Ejemplo C5: Ácido nítrico (16,00 ml, 322 mmol) se enfrió a -15 °C y se trató en porciones con ácido 2-bromo-4-fluorofenilacético (10,00 g, 42,9 mmol) manteniendo una temperatura interna de -10 °C a -5 °C. Tras finalizar la adición, la mezcla se calentó a 5 °C durante ~ 15 minutos, se vertió sobre hielo (200 ml), se agitó vigorosamente hasta que todo el hielo se hubo fundido, y a continuación se filtró y se enjuagó con agua. El sólido resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad para dar como resultado el ácido 2-(2-bromo-4-fluoro-5-nitrofenil)acético (10,93 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,29 (d, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 3,85 (s, 2 H).

Una solución de ácido 2-(2-bromo-4-fluoro-5-nitrofenil)acético (5,00 g, 17,98 mmol) en EtOH (100 ml) se trató con ácido sulfúrico concentrado (0,999, 17,98 mmol) y se calentó a 85 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA y el EtOH se retiró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en MTBE, se lavó con agua (2x) después salmuera (2x), se secó (MgSO₄), y se concentró a sequedad. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar como resultado 2-(2-bromo-4-fluoro-5-nitrofenil)acetato de etilo (2,679 g, rendimiento del 49 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,33 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 4,12 (c, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 1,20 (t, 3 H); EM (ESI) m/z: 308,0 [M+H]⁺.

Una solución de 2-(2-bromo-4-fluoro-5-nitrofenil)acetato de etilo (2,127 g, 6,95 mmol) en EtOH (70 ml) se trató con

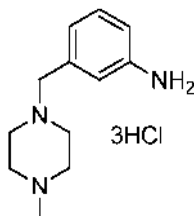
polvo de hierro (3,88 g, 69,5 mmol) y solución saturada de cloruro de amonio (14,48 ml, 69,5 mmol) y se calentó a 55 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, se enjuagó bien con EtOH y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante acuosa se trató con solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄), y se concentraron para dar como resultado 2-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)acetato de etilo (1,792 g, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite de color ámbar. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,25 (d, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,08 (c, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 1,18 (t, 3 H); EM (ESI) m/z: 278,0 [M+H]⁺.



Ejemplo C6: Una mezcla de ácido (2-clorofenil)acético (15 g, 88 mmol) en H₂SO₄ conc. (100 ml) se enfrió a -20 °C y se trató gota a gota con HNO₃ conc. (9,4 g, 97 mmol). La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 0,5 h, se vertió en hielo-agua, y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar el ácido (2-cloro-5-nitrofenil)acético (15 g, rendimiento del 79 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,58 (s, 1 H), 8,35 (m, 1 H), 7,96 (m, 1H), 4,12 (s, 2 H).

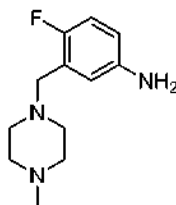
Cloruro de tionilo (16,7 g, 0.14 mol) se añadió gota a gota a una solución a 0 °C de ácido (2-cloro-5-nitro-fenil)acético (15 g, 0.07 mol) en EtOH (300 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se vertió en agua enfriada con hielo, y se extrajo con EtOAc (2x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera, a continuación solución saturada de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 2-(2-cloro-5-nitrofenil)acetato de etilo (17 g, rendimiento del 99 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,35 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,12 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,10 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Polvo de hierro (2,5 g, 44,7 mmol) se añadió en porciones a una solución de 2-(2-cloro-5-nitrofenil)acetato de etilo (8 g, 4,68 mmol) y HCl conc. (12 M, 3,9 ml, 46,8 mmol) en EtOH (100 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con solución saturada de Na₂CO₃ hasta pH 8. La torta de filtro se lavó adicionalmente con EtOAc y los filtrados combinados se repartieron entre EtOAc y agua. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(5-amino-2-clorofenil)acetato de etilo (5,6 g, rendimiento del 56 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,50 (s, J = 2,8 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 8,4 Hz, 2,8 Hz, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,05 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).



Ejemplo D1: Una mezcla de N-metilpiperazina (233 µl, 2,097 mmol) y DIEA (452 mg, 3,49 mmol) en THF (12 ml) a -20 °C se trató gota a gota con una solución de (3-bromometil)fenilcarbamato de t-butilo (500 mg, 1,747 mmol) en THF (3 ml) y se agitó durante una noche mientras el baño de refrigeración caducaba. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, después salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para dar como resultado 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)carbamato de terc-butilo (544 mg, rendimiento del 102 %). EM (ESI) m/z: 306,2 [M+H]⁺.

Una solución de 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)carbamato de terc-butilo (544 mg, 1,781 mmol) en dioxano (10 ml) se trató con HCl (g) durante 10 min, a continuación se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró a sequedad para dar como resultado el triclorhidrato de 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina en bruto (505 mg, rendimiento del 90 %) que se usó sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: 306,2 [M+H]⁺.



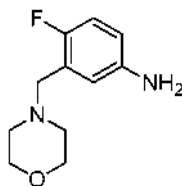
Ejemplo D2: Una mezcla de 2-fluoro-5-nitrotolueno (0,750 g, 4,83 mmol), NBS (1,549, 8,70 mmol) y AIBN (0,159 g, 0,967 mmol) en trifluorotolueno (15 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, el sólido se

eliminó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar como resultado 2-(bromometil)-1-fluoro-4-nitrobenzoceno con ~80 % de pureza (956 mg, rendimiento del 63 %).

- 5 Una solución de 2-(bromometil)-1-fluoro-4-nitrobenzoceno con ~80 % de pureza (0,956 g, 3,27 mmol) en THF (10 ml) se añadió lentamente gota a gota a una solución a -20 °C de 1-metilpiperazina (0,393 g, 3,92 mmol) y DIEA (1,142 ml, 6,54 mmol) en THF (20 ml), la mezcla se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante una noche. El sólido resultante se retiró por filtración y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc, MeOH/DCM) para dar como resultado 1-(2-fluoro-5-nitrobenzoceno)-4-metilpiperazina (577 mg, rendimiento del 70 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,28 (dd, J = 6,2, 3,0 Hz, 1 H), 8,21 (ddd, J = 9,0, 4,4, 3,0 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 3,60 (s, 2 H), 2,48-2,25 (m a, 8 H), 2,14 (s, 3 H); EM (ESI) m/z: 254,1 [M+H]⁺.

- 15 Una solución de 1-(2-fluoro-5-nitrobenzoceno)-4-metilpiperazina (0,577 g, 2,278 mmol) en EtOH (7 ml) se trató con solución saturada de NH₄Cl (4,75 ml, 22,78 mmol) seguido de hierro (polvo) (1,272 g, 22,78 mmol) y la mezcla se calentó a 55 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA y se filtró por gravedad a través de papel de filtro, enjuagando bien con MeOH y DCM. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se trató con EtOAc y agua, después se concentró a sequedad de nuevo. El material resultante se trató con THF (20 ml), se sometió a sonicación durante varias horas, y el disolvente se decantó del sólido. El sólido se trató con más cantidad de THF (20 ml), se sometió a sonicación de nuevo y el disolvente se decantó. El sólido se trató con THF (20 ml) una tercera vez, se agitó vigorosamente durante una noche, a continuación el líquido se decantó. La combinación de líquidos decantados se concentró a sequedad, se trató con DCM, se filtró para retirar el sólido, y se concentró a sequedad para dar como resultado 4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina (382 mg, rendimiento del 75 %) muy higroscópica. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,81 (m, 1 H), 6,49 (m, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 3,32 (s, 8 H), 2,69 (s, 3 H); EM (ESI) m/z: 224,2 [M+H]⁺.

25



- Ejemplo D3:** Una mezcla de 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenzoceno (2,5 g, 16,12 mmol) y NBS (3,16 g, 17,73 mmol) en trifluorotolueno (45 ml) se trató con AIBN (66 mg, 0,403 mmol) y se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar como resultado 2-(bromometil)-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,915 g, rendimiento del 50 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,53-8,52 (m, 1 H), 8,28 (ddd, J = 9,1, 4,4, 3,0 Hz, 1 H), 7,55 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,80 (s, 2 H).

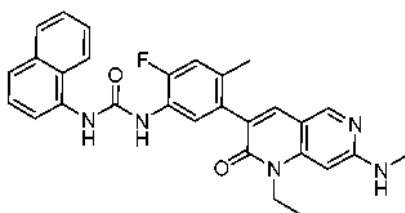
35

- Una mezcla a -20 °C de DIEA (552 mg, 4,27 mmol) y morfolina (242 mg, 2,78 mmol) en THF (5 ml) se trató gota a gota con una solución de 2-(bromometil)-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (500 mg, 2,137 mmol) en THF (5 ml) y se agitó durante una noche a medida que el baño de refrigeración caducaba. La mezcla se trató con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para dar como resultado 4-(2-fluoro-5-nitrobenzoceno)morfolina (414 mg, rendimiento del 81 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,30 (dd, J = 6,2, 3,0 Hz, 1 H), 8,21 (ddd, J = 9,0, 4,4, 3,0 Hz, 1 H), 7,48 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 3,61 (s, 2 H), 3,56 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 2,40 (t, J = 4,4 Hz, 4 H); EM (ESI) m/z: 241,1 [M+H]⁺.

40

- Una mezcla de 4-(2-fluoro-5-nitrobenzoceno)morfolina (414 mg, 1,723 mmol) en EtOAc (15 ml) se trató con Pd al 10 %/C (100 mg) y se hidrogenó (1 atm) durante 3 h. El sólido se retiró por filtración, se enjuagó con EtOAc y el filtrado se concentró a sequedad para dar como resultado 4-fluoro-3-(morfolinometil)anilina (200 mg, rendimiento del 55 %). EM (ESI) m/z: 211,1 [M+H]⁺.

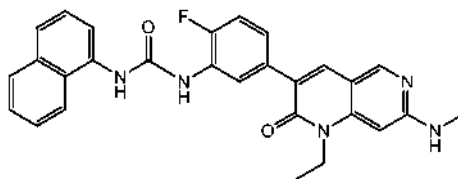
45



50

- Ejemplo 1:** Usando el método general B, 1-isocianatonaftaleno (0,051 g, 0,3 mmol) y **Ejemplo A2** (0,1 g, 0,3 mmol) se combinaron para dar como resultado 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(naftalen-1-il)urea en forma de un sólido de color blanco (0,115 g, rendimiento del 77 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,16 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,08-8,04 (m, 2 H), 7,96 (d, J =

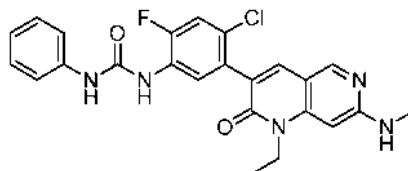
7,6 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,67-7,58 (m, 3 H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 7,05-7,02 (m, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,21-4,16 (m, 2 H), 2,89 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 1,25 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 496,3 [M+H]⁺.



5

Ejemplo 2: Usando el método general B, 1-isocianatonaftaleno (0,045 g, 0,26 mmol) y **Ejemplo A39** (0,1 g, 0,3 mmol) se combinaron para dar como resultado 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(naftalen-1-il)urea en forma de un sólido de color blanco (0,062 g, rendimiento del 48 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,23 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 8,56-8,54 (m, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,71-7,59 (m, 3 H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,36-7,34 (m, 2 H), 7,10-7,07 (m, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 4,23 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,92 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 482,0 [M+H]⁺.

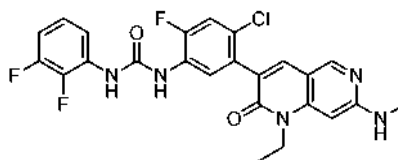
10



15

Ejemplo 3: Usando el método general B, 1-isocianatobenceno (0,05 g, 0,420 mmol) y **Ejemplo A5** (0,146 g, 0,420 mmol) se combinaron para proporcionar 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (0,180 g, rendimiento del 92 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,16 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,08 (m, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 4,18 (c, J = 5 Hz, 2 H), 2,89 (d, J = 5 Hz, 3 H), 1,24 (t, J = 6 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 466,0 [M+H]⁺.

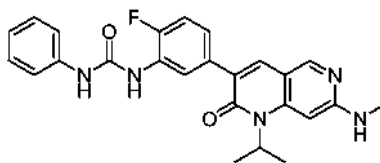
20



25

Ejemplo 4: Usando el método general A, el ácido 2,3-difluorobenzoico (0,100 g, 0,633 mmol) y **Ejemplo A5** (0,219 g, 0,633 mmol) se combinaron para proporcionar 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2,3-difluorofenil)urea (0,172 g, rendimiento del 54 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,27 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7,96 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7,18-7,00 (m, 3 H), 6,27 (s, 1 H), 4,17 (c, J = 6 Hz, 2 H), 2,90 (d, J = 5,5 Hz, 3 H), 1,24 (t, J = 6 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 502,0 [M+H]⁺.

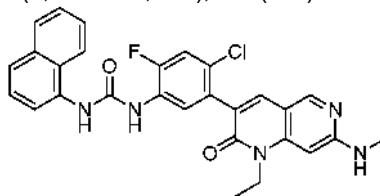
30



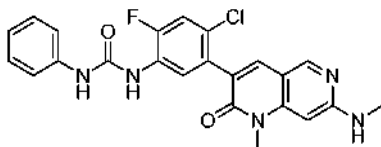
35

Ejemplo 5: Usando el método general B, isocianato de fenilo (0,036 g, 0,302 mmol) y **Ejemplo A40** (0,1 g, 0,302 mmol) se combinaron para proporcionar 1-(2-fluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea (0,94 g, rendimiento del 70 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,03 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,42 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,32 (m, 4 H), 7,03 (m, 2 H), 6,50 (s, 1 H), 3,40 (s, 1 H), 2,91 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1,60 (d, J = 6 Hz, 6 H); EM (ESI) m/z: 446,3 [M+H]⁺.

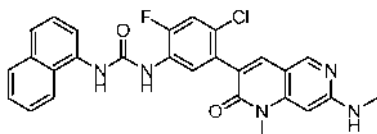
40



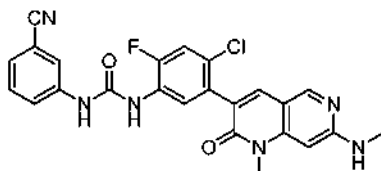
Ejemplo 6: Usando el método general B, 1-isocianatonaftaleno (0,05 g, 0,29 mmol) y **Ejemplo A5** (0,1 g, 0,29 mmol) se combinaron para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(naftalen-1-il)urea en forma de un sólido de color blanco (0,121 g, rendimiento del 79 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,26 (s a, 2 H), 8,48 (s, 1 H), 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,05 (dd, J = 7,6 Hz, 0,8 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,71-7,58 (m, 4 H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,11 (c, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 4,20 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,92 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,27 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 516,0 [M+H]⁺.



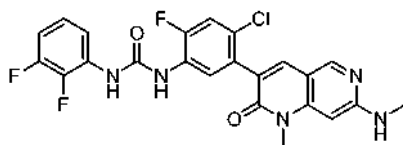
Ejemplo 7: Usando el método general B, isocianato de fenilo (0,050 g, 0,420 mmol) se hizo reaccionar con **Ejemplo A41** (0,070 g, 0,210 mmol) en EtOAc (2 ml) durante 13 h para proporcionar 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea (0,080 g, rendimiento del 84 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1 H), 8,68 (s a, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 3,49 (s, 3 H), 2,86 (d, J = 5 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 452,0 [M+H]⁺.



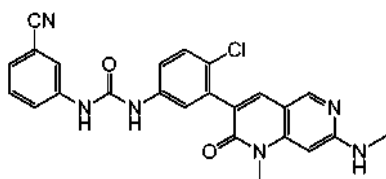
Ejemplo 8: Usando el método general B, 1-isocianatonaftaleno (0,050 g, 0,296 mmol) se hizo reaccionar con **Ejemplo A41** (0,070 g, 0,210 mmol) en EtOAc (2 ml) a TA durante 13 h para proporcionar 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(naftalen-1-il)urea (0,07 g, rendimiento del 67 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,18 (s, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,60 (m, 3 H), 7,43 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,11 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 3,49 (s, 3 H), 2,86 (d, J = 5 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 502,0 [M+H]⁺.



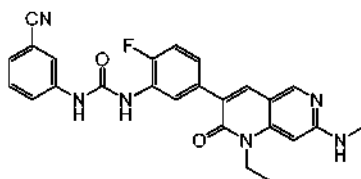
Ejemplo 9: Usando el método general B, 3-isocianatobenzonitrilo (0,050 g, 0,347 mmol) se hizo reaccionar con **Ejemplo A41** (0,070 g, 0,210 mmol) en EtOAc (2 ml) durante 13 h para proporcionar 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-cianofenil)urea (0,090 g, rendimiento del 90 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,42 (s, 1 H), 8,86 (s a, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,99 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,58 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 7,51 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 2,86 (d, J = 5 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 477,0 [M+H]⁺.



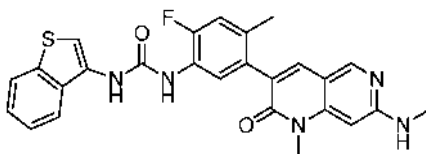
Ejemplo 10: Usando el método general A, ácido 2,3-difluorobenzoico (0,071 g, 0,449 mmol), TEA (0,091 g, 0,898 mmol), DPPA (0,124 g, 0,449 mmol) y **Ejemplo A41** (0,100 g, 0,299 mmol) se combinaron para proporcionar 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(2,3-difluorofenil)urea (0,070 g, rendimiento del 48 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,26 (s a, 1 H), 9,22 (s a, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 7,04 (m, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 2,86 (d, J = 5 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 488,0 [M+H]⁺.



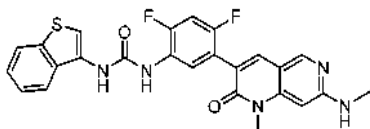
5 **Ejemplo 11:** Usando el método general B, 3-isocianatobenzonitrilo (0,070 g, 0,486 mmol) se hizo reaccionar con **Ejemplo A42** (0,070 g, 0,222 mmol) en EtOAc (2 ml) durante 13 h para proporcionar 1-(4-cloro-3-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-cianofenil)urea (55 mg, rendimiento del 54 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,13 (s, 1 H), 9,07 (s, 1H), 8,45 (s, 1 H), 8,00 (m, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,69 (m, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,47-7,44 (m, 3 H), 7,17 (m, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 290 (d, J = 4,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 459,0 [M+H]⁺.



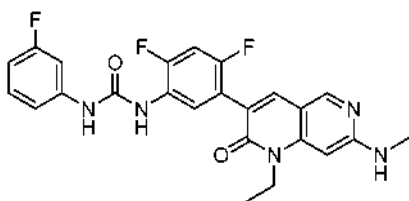
10 **Ejemplo 12:** Usando el método general B, 3-isocianatobenzonitrilo (0,032 g, 0,224 mmol) se hizo reaccionar con **Ejemplo A39** (0,070 g, 0,224 mmol) en EtOAc (5 ml) durante 20 h para proporcionar 1-(3-cianofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea (17 mg, rendimiento del 17 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,39 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,36 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1 H), 8,00 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,63 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,2 Hz, 1 H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,43 (dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 1 H), 7,34-7,22 (m, 2 H), 7,03 (m, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 4,16 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 457,2 [M+H]⁺.



20 **Ejemplo 13:** Usando el método general A, ácido benzotiofeno-3-carboxílico (103 mg, 0,576 mmol), TEA (194 mg, 1,921 mmol), DPPA (165 mg, 0,600 mmol) y **Ejemplo A43** (0,100 g, 0,299 mmol) se combinaron para proporcionar 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(2-fluoro-4-metil-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)urea (140 mg, rendimiento del 59 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,42 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 7,48 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,16 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 2,86 (d, J = 4,4 Hz, 3 H), 2,08 (s, 3 H); EM (ESI) m/z: 488,1 [M+H]⁺.



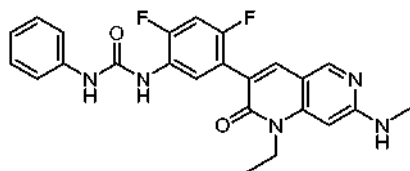
30 **Ejemplo 14:** Usando el método general A, ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (0,101 g, 0,569 mmol), TEA (0,144 g, 1,423 mmol), DPPA (0,196 g, 0,711 mmol) y **Ejemplo A44** (0,150 g, 0,474 mmol) se combinaron para proporcionar 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(2,4-difluoro-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)urea (177 mg, rendimiento del 76 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,39 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,26 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,44-7,36 (m, 2 H), 7,12-7,10 (m, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 492,0 [M+H]⁺.



40 **Ejemplo 15:** Se añadió isocianato de 3-fluorofenilo (81 mg, 0,444 mmol) a una solución de **Ejemplo A7** (200 mg,

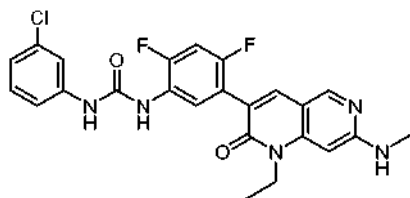
0,444 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La reacción se trató con más cantidad de isocianato (10 mg) y se agitó a TA durante 4 h más. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con agua, solución saturada de NaHCO₃, y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró al vacío, se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) y se concentró parcialmente para dar una solución acuosa. La solución se diluyó con solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dar 1-(5-(7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea (207 mg, rendimiento del 79 %, ~75 % puro) en forma de un sólido de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional. EM (ES-API) m/z: 588,2 [M+H]⁺.

Una solución de 1-(5-(7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea (267 mg, 0,421 mmol) en TFA (3 ml) se agitó a TA durante 40 min. La mezcla se evaporó a presión reducida, se disolvió en EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, después salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró al vacío, se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) y se concentró parcialmente para dar una solución acuosa. La solución acuosa se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ y se dejó precipitar. El sólido de color blanco se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea (83 mg, rendimiento del 50 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,50 (s a, 1 H), 8,80 (s a, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,10-8,00 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,40-7,30 (m, 2 H), 7,15-7,05 (m, 2 H), 6,80-6,70 (m, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 4,13 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 1,21 (m, 3 H); EM (ES-API) m/z: 468,1 [M+H]⁺.



Ejemplo 16: Se añadió isocianato de fenilo (58 mg, 0,488 mmol) a una solución de **Ejemplo A7** (200 mg, 0,444 mmol) y piridina (140 mg, 1,776 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, agua y solución saturada de NaHCO₃; el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al vacío para dar 1-(5-(7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea (219 mg, rendimiento del 87 %). EM (ES-API) m/z: 570,2 [M+H]⁺.

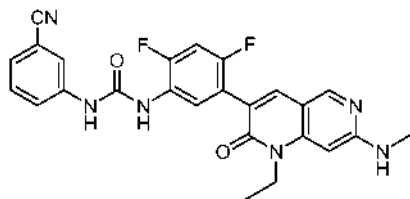
Una solución de 1-(5-(7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea (219 mg, 0,384 mmol) en TFA (2,0 ml) se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se calentó a reflujo en MeOH (5 ml) con el agente desecante, se filtró para eliminar el agente desecante (mientras estaba caliente), se concentró al vacío y se trató con HCl 4 M/dioxano (0,2 ml). La mezcla se evaporó a presión reducida y a continuación se trituró con Et₂O. El sólido se recogió por filtración, se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) y se concentró al vacío para dar un residuo acuoso. La solución acuosa se trató con solución saturada de NaHCO₃ y se dejó precipitar. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea (87 mg, rendimiento del 50 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,01 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,12 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,42-7,24 (m, 5 H), 7,05-6,94 (m, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 4,13 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 1,20 (m, 3 H); EM (ES-API) m/z: 450,1 [M+H]⁺.



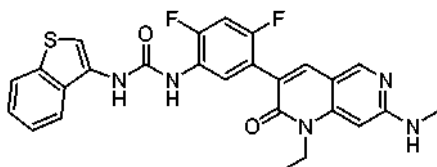
Ejemplo 17: Usando un procedimiento análogo al del **Ejemplo 16**, **Ejemplo A7** (200 mg, 0,444 mmol) e isocianato de 3-clorofenilo (58 mg, 0,488 mmol) se combinaron para dar 1-(5-(7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(3-clorofenil)urea (229 mg, rendimiento del 85 %). EM (ES-API) m/z: 604,2 [M+H]⁺.

Usando un procedimiento análogo al del **Ejemplo 16**, 1-(5-(7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(3-clorofenil)urea (219 mg, 0,384 mmol) se convirtió en 1-(3-clorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea (98 mg, rendimiento del 53 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,20 (s a, 1 H), 8,65 (s a, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,08 (t, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,38-7,19 (m, 3 H), 7,05 (s, 1 H), 7,01-6,99 (m, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,14 (c, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 1,19 (t, 3 H); EM (ES-API)

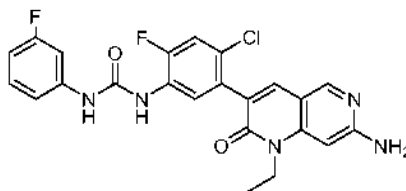
m/z: 488,1 [M+H]⁺.



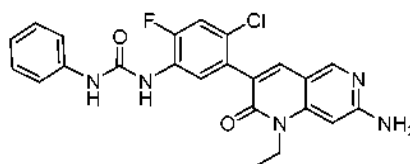
- 5 **Ejemplo 18:** Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16, **Ejemplo A7** (200 mg, 0,444 mmol) e isocianato de 3-cianofenilo (70 mg, 0,488 mmol) se combinaron para dar 1-(5-(7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(3-cianofenil)urea (240 mg, rendimiento del 91 %). EM (ES-API) m/z: 595,2 [M+H]⁺.
- 10 Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16, 1-(5-(7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(3-cianofenil)urea (219 mg, 0,384 mmol) se convirtió en 1-(3-cianofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea (108 mg, rendimiento del 56 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,05 (s a, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 8,06 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,63-7,60 (m, 1 H), 7,49-7,33 (m, 3 H), 7,05 (s a, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,14 (c, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 1,20 (t, 3 H); EM (ES-API) m/z: 475,2 [M+H]⁺.
- 15



- 20 **Ejemplo 19:** Usando el método general A, ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (113 mg, 0,636 mmol), TEA (245 mg, 2,422 mmol), DPPA (200 mg, 0,727 mmol) y **Ejemplo A8** (200 mg, 0,605 mmol) se combinaron y se purificaron mediante precipitación para proporcionar 1-(benzo[b]tiofeno-3-il)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea (153 mg, rendimiento del 50 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,51 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,23 (t, 1 H), 7,96-7,91 (m, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,49-7,35 (m, 3 H), 7,07-7,05 (m, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,14 (c, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 1,21 (t, 3 H); EM (ES-API) m/z: 506,1 [M+H]⁺.
- 25



- 30 **Ejemplo 20:** DMF (0,2 ml) e isocianato de 3-fluorofenilo (67 mg, 0,486 mmol) se añadieron a una suspensión de **Ejemplo A9** (200 mg, 0,442 mmol) y piridina (140 mg, 1,766 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se calentó, a continuación se enfrió a TA y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con EtOAc y se secó al vacío para dar 1-(5-(7-(4-metoxibencilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea (206 mg, rendimiento del 79 %). EM (ES-API) m/z: 590,2 [M+H]⁺.
- 35 Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, 1-(5-(7-(4-metoxibencilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea (204 mg, 0,346 mmol) se convirtió en 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea (66 mg, rendimiento del 40 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,29 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,47-7,43 (m, 1 H), 7,32-7,26 (m, 1 H), 7,07-7,04 (m, 1 H), 6,81-6,76 (m, 1 H), 6,54 (s, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 4,08 (c, 2 H), 1,20 (t, 3 H); EM (ES-API) m/z: 470,1 [M+H]⁺.
- 40

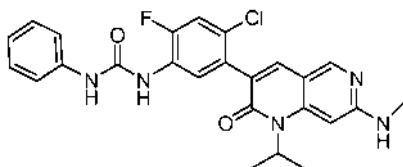


Ejemplo 21: DMF (0,2 ml) e isocianato de fenilo (58 mg, 0,486 mmol) se añadieron a una suspensión de **Ejemplo**

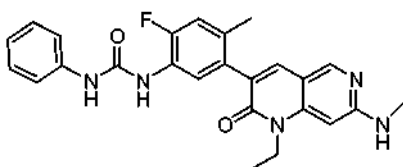
A9 (200 mg, 0,442 mmol) y piridina (140 mg, 1,766 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y se calentó. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío, se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) y se concentró para dar un residuo acuoso. El residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO_3 y se dejó precipitar. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 1-(5-(7-(4-metoxibencilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilurea (56 mg, rendimiento del 22 %). EM (ES-API) m/z: 572,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, 1-(5-(7-(4-metoxibencilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilurea (109 mg, 0,191 mmol) se convirtió en 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilurea (45 mg, rendimiento del 53 %). EM (ES-API) m/z: 452,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

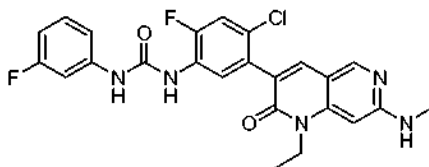
Una solución de 25 mg/ml de ácido metanosulfónico en DCM (0,424 ml, 0,110 mmol) se añadió a una solución de 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilurea (45 mg, 0,100 mmol) en DCM (4 ml), la mezcla se agitó durante 15 min. y a continuación se evaporó a presión reducida para dar un sólido. El sólido se disolvió en MeCN y agua, se congeló y se liofilizó para obtener 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilurea metanosulfonato (1,4 equiv.) (53 mg, rendimiento del 97 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,12 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,90 (s a, 2 H), 7,60-7,56 (m, 1 H), 7,42-7,40 (m, 2 H), 7,28-7,24 (m, 2 H), 6,98-6,95 (m, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 4,12 (c, 2 H), 2,34 (s, ~4 H), 1,23 (t, 3 H); EM (ES-API) m/z: 452,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Ejemplo 22: Ejemplo A11 (0,12 g, 0,33 mmol), TEA (0,046 ml, 0,33 mmol) e isocianato de fenilo (0,044 g, 0,36 mmol) se combinaron en THF (4 ml), se agitaron a TA durante 20 h, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para dar como resultado 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea (97 mg, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,07 (s, 1 H), 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,28-7,24 (m, 2 H), 6,98-6,94 (m, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 5,31-4,82 (s a, 1 H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,51 (d, J = 7,2 Hz, 6 H); EM (ESI) m/z: 480,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

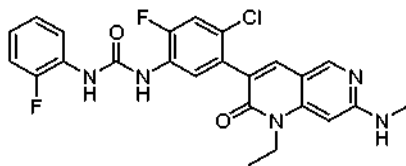


Ejemplo 23: Una solución de piridina (0,248 ml, 3,06 mmol) e isocianato de fenilo (0,100 ml, 0,919 mmol) en DMF (0,4 ml) se añadió a una solución de **Ejemplo A2** (0,25 g, 0,766 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a TA. Después de 14 h, el sólido se filtró, se lavó con THF, y se secó al vacío para obtener 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea (280 mg, rendimiento del 79 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,00 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,40 (m, 2 H), 7,25 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 6,96 (m, 2 H), 6,24 (s, 1 H), 4,14 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 2,06 (s, 3 H), 1,21 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 446,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

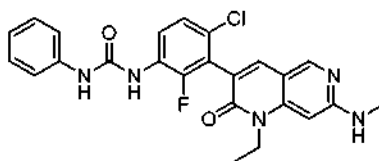


Ejemplo 24: Una solución a 0 °C de **Ejemplo A5** (200 mg 0,58 mmol) y piridina (68 mg, 0,87 mmol) en THF (20 ml) se trató con 1-fluoro-3-isocianato-benceno (80 mg, 0,58 mmol), se calentó a TA y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para dar 1-[4-cloro-5-(1-etil-7-metilamino-2-oxo-1,2-dihidro-[1,6]naftiridin-3-il)-2-fluoro-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea (193 mg, rendimiento del 69 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,34 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,87-7,49 (s a, 1 H), 7,59 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 4,18 (m, 2 H),

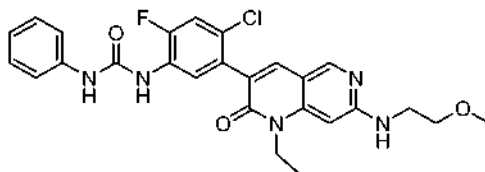
2,94 (s, 3 H), 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI): m/z 484,1 [M + H]⁺.



- 5 **Ejemplo 25:** Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 24, **Ejemplo A5** (400 mg, 1,16 mmol) y 1-fluoro-2-isocianato-benceno (158 mg, 1,16 mmol) se convirtieron en 1-[4-cloro-5-(1-etil-7-metilamino-2-oxo-1,2-dihidro-1,6]naftiridin-3-il)-2-fluorofenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea (144 mg, rendimiento del 26 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,22 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,12 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,87-7,57 (s a, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,04 (m, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 4,18 (m, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI): m/z 484,1 [M + H]⁺.

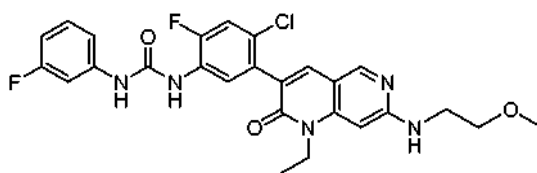


- 15 **Ejemplo 26:** Una solución de **Ejemplo A45** (0,09 g, 0,260 mmol) en THF (3 ml) se trató con TEA (0,036, 0,260 mmol) e isocianato de fenilo (0,034, 0,285 mmol) y se agitó a TA durante una noche. Se añadió más cantidad de isocianato de fenilo (0,034, 0,285 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 5 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para dar como resultado 1-(4-cloro-3-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (101 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,20 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,46-7,45 (m, 2 H), 7,35 (dd, J = 9,0, 1,4 Hz, 1 H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,13 (c, J = 4,9 Hz, 1 H), 7,00 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,16 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,88 (d, J = 4,9 Hz, 3 H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI): m/z 466,1 [M + H]⁺.



- 25 **Ejemplo 27:** Una suspensión de **Ejemplo A12** (0,300, 0,768 mmol) en EtOAc (6 ml) se trató con isocianato de fenilo (0,091, 0,768 mmol), se agitó a TA durante 13 h y el sólido resultante se recogió por filtración por succión. El sólido de color blanco se agitó en MeCN en ebullición durante 20 minutos seguido de agitación a TA durante 1 h. El sólido se recogió por filtración por succión, se lavó y se secó para proporcionar 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (0,233 g, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z : 510,2 [M+H]⁺.

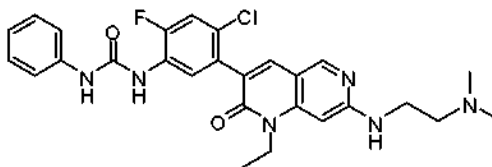
- 35 Una suspensión de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, (0,233 g, 0,457 mmol) en MeCN (10 ml) se trató con ácido metanosulfónico (0,044 g, 0,457 mmol). El sólido cristalizado se filtró, se lavó y se secó para proporcionar metanosulfonato de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea en forma de un sólido de color blanco (0,210 g, rendimiento del 76 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,13 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,26 (t, J = 8 Hz, 2 H), 6,97 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 4,16 (m, 2 H), 3,57 (m, 4 H), 3,29 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,20 (t, J = 6 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z : 510,22 [M+H]⁺.



- 45 **Ejemplo 28:** A una suspensión del **Ejemplo A12** (0,300 g, 0,768 mmol) en EtOAc (6 ml), se añadió (3-clorofenil)metanamina (0,105 g, 0,768 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 13 h y los sólidos de la mezcla de reacción se recogieron por filtración por succión. Los sólidos de color blanco se agitaron en MeCN a reflujo durante

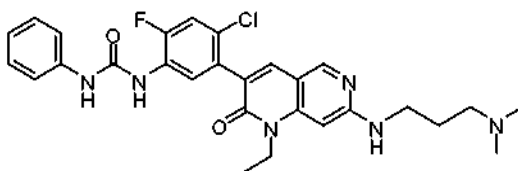
20 minutos, seguido de agitación a TA durante 1 h. Los sólidos se filtraron, lavaron y secaron para proporcionar 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea (0,300 g, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 528,2 [M+H]⁺.

- 5 A una suspensión de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea, (0,300 g, 0,568 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió ácido metanosulfónico (0,055 g, 0,568 mmol). Después de agitar a TA durante 1 h, el disolvente se evaporó por completo y el residuo se cristalizó en EtOH para proporcionar
- 10 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea metanosulfonato en forma de un sólido de color blanco (0,295 g, rendimiento del 83 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,37 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,07 (m, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 4,15 (m, 2 H), 3,56 (m, 4 H), 3,30 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 1,20 (t, J = 6 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 528,2 [M+H]⁺.



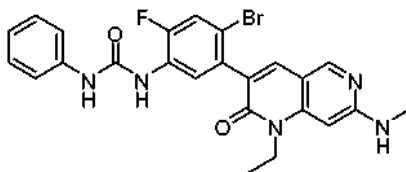
- 15 **Ejemplo 29:** A una suspensión de **Ejemplo A15** (0,300 g, 0,743 mmol) en EtOAc (6 ml) se añadió isocianato de fenilo (0,088 g, 0,743 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 13 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron y secaron para proporcionar 1-(4-cloro-5-(7-(2-(dimetilamino)etilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (320 mg, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 524,2 [M+H]⁺.

- 20 A una suspensión de 1-(4-cloro-5-(7-(2-(dimetilamino)etilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (0,260, 0,497 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió HCl (1,25 M en MeOH) (0,875 ml, 1,094 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y el sólido restante se filtró, se lavó y se secó para proporcionar el diclorhidrato de 1-(4-cloro-5-(7-(2-(dimetilamino)etilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-
- 25 dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (267 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,37 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,25 (m, 3 H), 6,95 (t, J = 8 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,13 (m, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 3,02 (s, 2 H), 2,64 (s, 6), 1,20 (t, J = 6 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 523,2 [M+H]⁺.



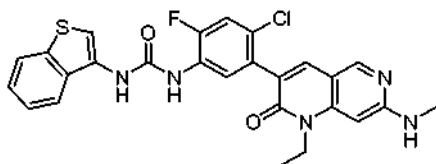
- 30 **Ejemplo 30:** A una suspensión de **Ejemplo A16** (0,320 g, 0,766 mmol) en EtOAc (6 ml) se añadió isocianato de fenilo (0,091 g, 0,766 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 13 h. El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (THF/EtOAc) para proporcionar 1-(4-cloro-5-(7-(3-(dimetilamino)propilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (132 mg, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 537,2 [M+H]⁺.

- 40 A una suspensión de 1-(4-cloro-5-(7-(3-(dimetilamino)propilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (0,130, 0,242 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió HCl (1,25 M en MeOH, 0,426 ml, 0,533 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, se lavó y se secó para proporcionar el diclorhidrato de 1-(4-cloro-5-(7-(3-(dimetilamino)propilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-
- 45 il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (118 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,44 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,25 (m, 3 H), 6,96 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 4,12 (m, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 3,10 (m, 2 H), 2,75 (s, 6 H), 1,93 (m, 2 H), 1,18 (t, J = 6 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 537,2. [M+H]⁺.



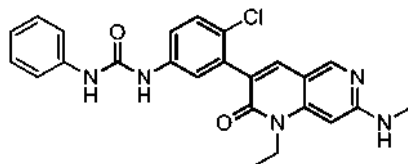
- 50 **Ejemplo 31:** Una mezcla de **Ejemplo A14** (0,120 g, 0,307 mmol) y TEA (0,043 ml, 0,307 mmol) en THF (3,0 ml) se trató con isocianato de fenilo (0,040 g, 0,337 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. Durante los siguientes 4 días la mezcla se trató con más cantidad de isocianato de fenilo (0,056 ml) y se agitó a TA. El sólido resultante se filtró, se

5 enjuagó con THF, a continuación se trituró con MeOH para dar como resultado 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (101 mg, rendimiento del 64,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,09 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 7,27 (m, 2 H), 7,03 (m, 1 H), 6,96 (t, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,13 (c, 2 H), 2,86 (d, 3 H), 1,20 (t, 3 H); EM (ESI) m/z: 510,1 [M+H]⁺.



10 **Ejemplo 32: Ejemplo A5** (0,2 g, 0,577 mmol), ácido benzotiofeno-3-carboxílico (0,134, 0,750 mmol) y TEA (0,322, 2,307 mmol) se suspendieron en dioxano (5 ml), se trataron con DPPA (0,186 ml, 0,865 mmol) y se calentaron a 100 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA y el precipitado se retiró por filtración y se secó para producir 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea (215 mg, rendimiento del 71 %), que se suspendió en MeCN (6 ml) a reflujo. Se añadió ácido metanosulfónico (0,027 ml, 0,412 mmol), seguido por la adición de MeOH (1 ml). La mezcla se enfrió a TA, se dejó reposar durante 2 h, se trató con Et₂O (3 ml) y se sometió a sonicación durante 5 min. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para producir mesilato de 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea (209 mg, rendimiento del 82 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,48 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 8,01 (s a, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,49 (t, 1 H), 7,42 (t, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,17 (c, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 1,22 (t, 3 H); EM (ESI) m/z: 522,1 [M+H]⁺.

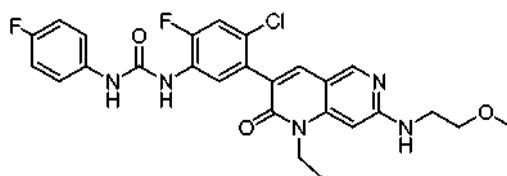
20



25 **Ejemplo 33:** Una solución de **Ejemplo A46** (0,12 g, 0,365 mmol) en piridina (3 ml) se trató con isocianato de fenilo (0,044 ml, 0,401 mmol) y se agitó a TA durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad, el residuo se trató con MeCN, se sometió a sonicación y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-3-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea (166 mg, rendimiento del 102 %). EM (ESI) m/z: 448,1 [M+H]⁺.

30 Una suspensión de 1-(4-cloro-3-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea (0,166 g, 0,371 mmol) en MeCN a reflujo (5 ml) se trató con ácido metanosulfónico (0,026 ml, 0,408 mmol), se enfrió a TA, se trató con agua, se congeló y se liofilizó. El material resultante se trató con EtOAc, se sometió a sonicación y se recogió por filtración para dar como resultado metanosulfonato de 1-(4-cloro-3-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea (172 mg, rendimiento del 85 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,96 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,08 (s a, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,62 (t, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,45-7,39 (m, 4 H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 6,95 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 4,18 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 448,1 [M+H]⁺.

35

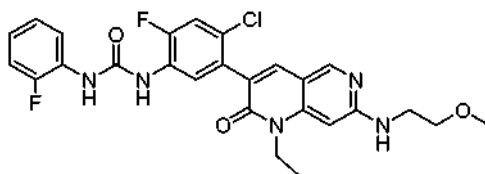


40 **Ejemplo 34:** A una suspensión de **Ejemplo A12** (0,200 g, 0,512 mmol) en EtOAc (5 ml) se añadió 1-fluoro-4-isocianatobenceno (0,093 g, 0,681 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron y se secaron para proporcionar 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)urea (0,220 g, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 528,2 [M+H]⁺.

45

50 Una suspensión de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)urea, (0,220 g, 0,417 mmol) en MeCN (10 ml) se trató con ácido metanosulfónico (0,044 g, 0,458 mmol) y se agitó a TA durante 20 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron y se secaron para proporcionar metanosulfonato de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)urea (212 mg, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,16 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,28 (s a, 1 H), 8,19 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,10

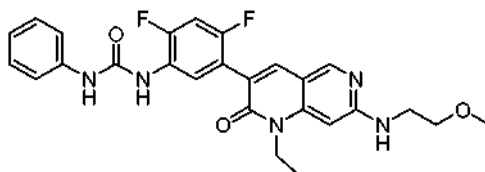
(m, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 4,14 (m, 2 H), 3,56 (m, 4 H), 3,30 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,20 (t, J = 6 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 528,2 [M+H]⁺.



5 **Ejemplo 35:** A una suspensión de **Ejemplo A12** (0,200 g, 0,512 mmol) en EtOAc (5 ml) se añadió 1-fluoro-2-isocianatobenceno (0,093 g, 0,681 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron y se secaron para proporcionar 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluorofenil)urea (0,220 g, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ESI) m/z: 528,1 [M+H]⁺.

10 Una suspensión de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluorofenil)urea (0,220, 0,417 mmol) en MeCN (10 ml) se trató con ácido metanosulfónico (0,040 g, 0,417 mmol) y se agitó a TA durante 20 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron y se secaron para proporcionar metanosulfonato de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluorofenil)urea (205 mg, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,22 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8,18 (s a, 1 H), 8,10 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 4,14 (m, 2 H), 3,56 (m, 4 H), 3,30 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 1,20 (t, J = 6 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 528,2 [M+H]⁺.

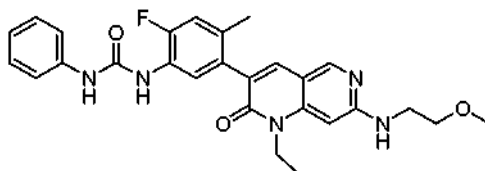
20



25 **Ejemplo 36:** A una suspensión de **Ejemplo A19** (0,200 g, 0,534 mmol) en EtOAc (5 ml) se añadió isocianato de fenilo (0,085 g, 0,710 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron y se secaron para proporcionar 1-(5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea (201 mg, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 494,2 [M+H]⁺.

30 A una suspensión de 1-(5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea (0,200 g, 0,405 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió ácido metanosulfónico (0,039 g, 0,405 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se cristalizó en MeCN para proporcionar metanosulfonato de 1-(5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea (190 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,22 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,15 (t, J = 8 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,42 (m, 3 H), 7,26 (m, 2 H), 6,96 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 4,14 (m, 2 H), 3,56 (m, 4 H), 3,30 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 1,20 (t, J = 6 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 494,2 [M+H]⁺.

35

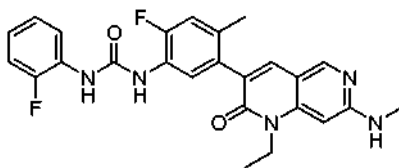


40 **Ejemplo 37:** A una suspensión de **Ejemplo A28** (0,400 g, 1,080 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió isocianato de fenilo (0,171, 1,436 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron y se secaron para proporcionar 1-(5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea (500 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 490,2 [M+H]⁺.

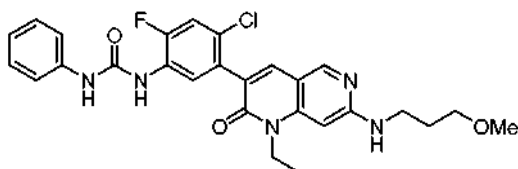
45 A una suspensión de 1-(5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea (0,500 g, 1,021 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió ácido metanosulfónico (0,098 g, 1,021 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron y se secaron para proporcionar metanosulfonato de 1-(5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea en forma de un sólido de color blanco (468 mg, rendimiento del 78 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,07 (s, 1 H), 8,54 (m, 2 H), 8,30 (s a, 1 H), 7,98 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,25 (m, 2 H), 7,16 (d, J = 12 Hz, 1 H), 6,94 (t, J = 8 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 4,18 (m, 2 H), 3,60 (m, 4 H), 3,30 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,07 (s, 3 H), 1,20 (t, J = 6 Hz, 3 H);

50

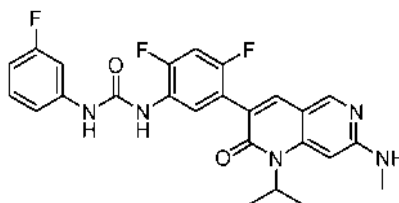
EM (ESI) m/z: 490,2 [M+H]⁺.



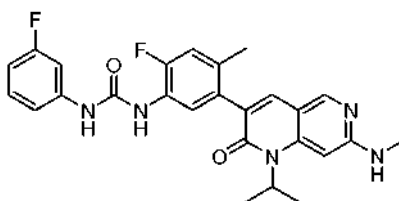
- 5 **Ejemplo 38:** A una suspensión de **Ejemplo A2** (0,09 g, 0,276 mmol) y TEA (0,038 ml, 0,276 mmol) en THF (3 ml) se añadió isocianato de 2-fluorofenilo (0,042 g, 0,303 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se retiró y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para dar como resultado 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(2-fluorofenil)urea (61 mg, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,97 (s a, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 8,10 (t d, J = 8,0 Hz, 1,6 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,24-7,18 (m, 1 H), 7,14-7,07 (m, 2 H), 7,00-6,95 (m, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 4,14 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,85 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,06 (s, 3 H), 1,20 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 464,2 [M+H]⁺.



- 15 **Ejemplo 39:** A una solución de **Ejemplo A23** (0,105 g, 0,26 mmol) y TEA (0,036 ml, 0,26 mmol) en THF (3 ml) se añadió isocianato de fenilo (0,04 g, 0,337 mmol) y la suspensión se agitó a TA durante 2 h. La suspensión se filtró, se lavó con EtOAc y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(3-metoxipropilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (0,12 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1 H), 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 7,42-7,40 (m, 2 H), 7,28-7,24 (m, 2 H), 7,08 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,96 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 4,11 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,41-3,31 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 1,81-1,75 (m, 2 H), 1,19 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 524,2 [M+H]⁺.

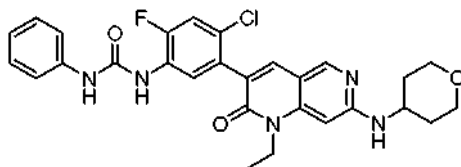


- 25 **Ejemplo 40:** A una suspensión de **Ejemplo A25** (0,300 g, 0,871 mmol) en EtOAc (5 ml) se añadió isocianato de 3-fluorofenilo (0,119 g, 0,871 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron y se secaron para proporcionar 1-(2,4-difluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)urea (0,364 g, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,24 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,07 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,07 (m, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 6,77 (m, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,19 (s a, 1 H), 2,84 (s a, 3 H), 1,50 (d, J = 6 Hz, 6 H); EM (ESI) m/z: 482,2 [M+H]⁺.

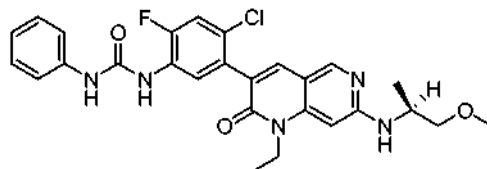


- 35 **Ejemplo 41:** **Ejemplo A21** (0,20 g, 0,588 mmol) e isocianato de 3-fluorofenilo (0,081, 0,588 mmol) se combinaron en THF (5 ml), se trató con TEA (0,163 ml, 1,175 mmol) y se agitó a TA durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron simultáneamente con MeOH y la solución acuosa remanente se trató con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener 1-(2-fluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea. El material se suspendió en MeCN (3 ml), se trató con ácido

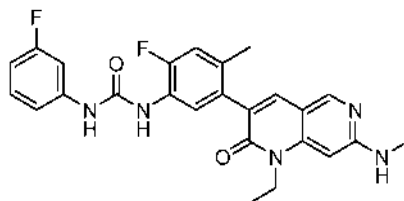
metanosulfónico (1 M en DCM, 0,369 ml, 0,369 mmol), se calentó a reflujo y se dejó enfriar a TA. El disolvente se eliminó a continuación, se añadió Et₂O, y el sólido se filtró y se lavó con Et₂O para obtener metanosulfonato de 1-(2-fluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea (190 mg, rendimiento del 57 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,26 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,11 (s a, 1 H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,17 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 3,36 (m, 1 H), 2,96 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,06 (s, 3 H), 1,52 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); EM (ESI) m/z: 478,2 [M+H]⁺.



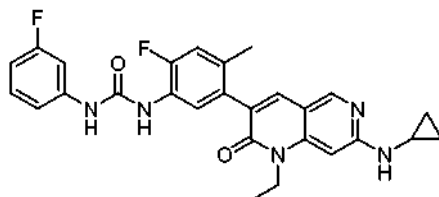
- 10 **Ejemplo 42: Ejemplo A22** (0,15 g, 0,360 mmol) e isocianato de fenilo (0,051 g, 0,432 mmol) se combinaron en THF (5 ml), se trataron con TEA (0,100 ml, 0,720 mmol) y se agitó a TA durante una noche. El sólido se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó al vacío para obtener 1-(4-cloro-5-(1-etil-2-oxo-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (0,135 g, rendimiento del 70 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,26 (m, 3 H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,96 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 4,10 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,86 (m, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H), 1,44 (m, 2 H), 1,20 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 536,2 [M+H]⁺.



- 20 **Ejemplo 43: Ejemplo A26** (0,13 g, 0,321 mmol) se disolvió en EtOAc (10 ml), se trató con isocianato de fenilo (0,037 ml, 0,337 mmol) y se agitó a TA durante una noche. El sólido precipitado se recogió por filtración, se enjuagó con EtOAc, y se secó sobre el filtro para dar como resultado (S)-1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(1-metoxipropan-2-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (0,138 g, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,03 (s, 1 H), 8,68 (s a, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,17 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,72 (s, 1 H), 7,52 (d, 1 H, J = 10,8 Hz), 7,42-7,40 (m, 2 H), 7,28-7,24 (m, 2 H), 6,98-6,92 (m, 2 H), 6,39 (s, 1 H), 4,26-4,20 (m, 1 H), 4,09 (c, 2 H, J = 7,6 Hz), 3,40 (dd, 1 H, J = 4,0, 9,2 Hz), 3,34 (s, 3 H), 3,34-3,28 (m, 1 H), 1,19 (t, 3 H, J = 7,6 Hz), 1,15 (d, 3 H, J = 6,4 Hz); EM (ESI) m/z: 524,2 [M+H]⁺.

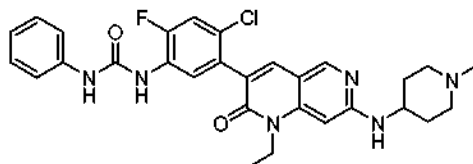


- 30 **Ejemplo 44:** Una solución de **Ejemplo A2** (300 mg, 0,919 mmol) en piridina (5 ml) se trató gota a gota con isocianato de 3-fluorofenilo (139 mg, 1,011 mmol) y se agitó a TA. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y el sólido remanente se recogió por filtración, se lavó con agua y EtOAc y se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %). Los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se dejó precipitar. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para producir 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea (214 mg, rendimiento del 50 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,23 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,30-7,24 (m, 1 H), 7,14-7,03 (m, 3 H), 6,78-6,74 (m, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,17-4,12 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 2,05 (s, 3 H), 1,20 (t, 3 H); EM (ES-API) m/z: 463,9 [M+H]⁺.



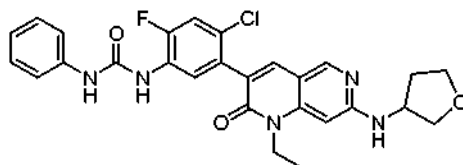
Ejemplo 45: Una solución de **Ejemplo A27** (124 mg, 0,352 mmol) en piridina (4 ml) se trató gota a gota con

isocianato de 3-fluorofenilo (51 mg, 0,369 mmol) y se agitó a TA. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, el sólido remanente se recogió por filtración, se lavó con Et₂O, se secó, y se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %). Los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2x) caliente. Los extractos orgánicos combinados se secaron en caliente con Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color blanco que se secó a presión reducida para producir 1-(5-(7-(ciclopropilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea (75 mg, rendimiento del 43 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,22 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,47-7,44 (m, 1 H), 7,34-7,26 (m, 2 H), 7,15-7,11 (m, 1 H), 7,06-7,03 (m, 1 H), 6,80-6,72 (m, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 4,21-4,15 (m, 2 H), 2,20 (m, 1 H), 2,06 (s, 3 H), 1,23 (t, 3 H), 0,79-0,74 (m, 2 H), 0,50-0,47 (m, 2 H); EM (ES-API) m/z: 490,2 [M+H]⁺.

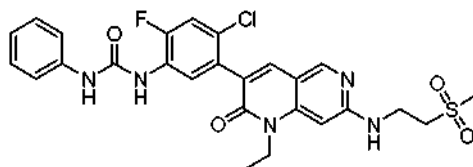


Ejemplo 46: A una solución de **Ejemplo A3** (2,1 g, 5,96 mmol) en NMP (10 ml) se añadió 1-metil-piperidin-4-ilamina (1,36 g, 11,9 mmol) y DBU (1,7 g, 11,4 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y a continuación se calentó a 180 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-7-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,50 g, rendimiento del 19,5 %) que tenía una pureza del 70 % (30 % de subproducto desmetilado) y que se utilizó sin purificación adicional.

Una solución de 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-7-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (200 mg, 0,465 mmol) y piridina (70 mg, 0,95 mmol) en DCM (5 ml) se trató gota a gota con isocianato de fenilo (112 mg, 0,93 mmol) y se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla se inactivó con MeOH (5 ml), se concentró a presión reducida y se purificó mediante separación con TLC prep para dar 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (120 mg, rendimiento del 47 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,16 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,02-6,94 (m, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 4,11-4,05 (m, 2 H), 3,81-3,78 (m, 1 H), 2,78-2,75 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,12-2,05 (m, 2 H), 1,90-1,88 (m, 2 H), 1,52-1,47 (m, 2 H), 1,21-1,18 (m, 3 H); EM (ESI) m/z: 549,3 [M + H]⁺.



Ejemplo 47: Una solución de **Ejemplo A30** (150 mg, 0,37 mmol) y piridina (59 mg, 0,74 mmol) en DCM (3 ml) se trató gota a gota con isocianato de fenilo (53 mg, 0,44 mmol) y se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla se filtró y la torta de filtro se purificó mediante separación por HPLC prep. para dar 1-(4-cloro-5-(1-etil-2-oxo-7-(THF-3-ilamino)-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (49 mg, rendimiento del 25 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,36 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,22-7,18 (m, 2 H), 6,97-6,91 (m, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 5,08 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,46 (s a, 1 H), 4,33 (c, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,01-3,95 (m, 2 H), 3,88-3,83 (m, 1 H), 3,75 (dd, J = 9,2 Hz, 2,8 Hz, 1 H), 2,39-2,32 (m, 1 H), 1,98-1,87 (m, 1 H), 1,40 (t, J = 6,4 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 522,1 [M + H]⁺.

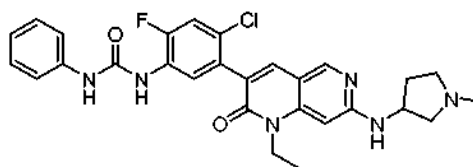


Ejemplo 48: 2-Metilsulfanil-etilamina (5 ml) y **Ejemplo A3** (500 mg, 1,42 mmol) se añadieron a un tubo cerrado herméticamente y la mezcla se calentó a 130 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se trató con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para dar 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-7-(2-(metiltio)etilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (400 mg, rendimiento del 69 %) que se usó directamente sin purificación adicional.

A una solución de 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-7-(2-(metiltio)etilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (400 mg,

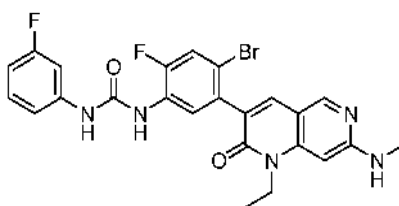
0,99 mmol) en DCM (20 ml) se añadió isocianato de fenilo (200 mg, 1,68 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con Et₂O para dar 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-(metiltio)etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (200 mg, rendimiento del 39 %).

5 A una solución de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-(metiltio)etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (200 mg, 0,38 mmol) en DCM (20 ml) se añadió mCPBA al 85 % (169 mg, 0,84 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 2 h y a continuación se añadió más cantidad de mCPBA (84 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, se lavó sucesivamente con solución saturada de Na₂SO₃, solución saturada de NaHCO₃, y salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y THF y se añadió NH₄Cl (222 mg, 4,2 mmol), seguido de Zn en polvo (273 mg, 4,2 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró a sequedad, se trató con agua, se extrajo con MeOH al 10 %/DCM y la capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC prep. para dar 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-(metilsulfonil)etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (96 mg, rendimiento del 45 % en dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,75 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,30 (m, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 6,94 (m, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 4,10 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,76 (m, 2 H), 3,39 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 1,19 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI): *m/z* 557,8 [M + H]⁺.

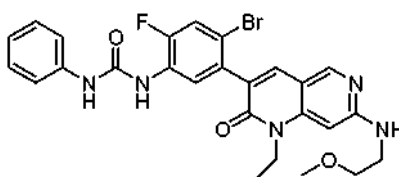


20 **Ejemplo 49:** Una solución del **Ejemplo A3** (500 mg, 1,42 mmol), 1-metilpirrolidin-3-ilamina (170 mg, 1,7 mmol) y DBU (383 mg, 2,84 mmol) en NMP (5 ml) se calentó con un horno microondas a 160 °C durante 2 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-7-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (500 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite de color amarillo.

30 A una solución de 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-7-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (500 mg, 1,20 mmol) y piridina (140 mg, 1,8 mmol) en DCM (20 ml) se añadió isocianato de fenilo (215 mg, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche, se concentró, y se purificó mediante separación por HPLC prep para dar 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (53 mg, rendimiento del 8,4 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,28-7,23 (m, 3 H), 6,98-6,95 (m, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 4,39 (s, 1 H), 4,11-4,09 (m, 2 H), 2,77-2,71 (m, 1 H), 2,65-2,61 (m, 1 H), 2,44-2,36 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,23-2,20 (m, 1 H), 1,68-1,62 (m, 1 H), 1,64 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

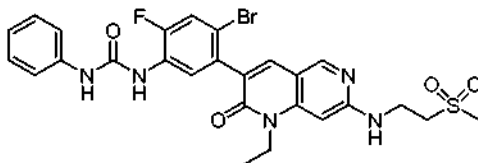


40 **Ejemplo 50:** Una suspensión de **Ejemplo A14** (0,150 g, 0,383 mmol) y TEA (0,053 ml, 0,383 mmol) en THF (2,5 ml) se trató con isocianato de 3-fluorofenilo (0,048 g, 0,422 mmol) y se agitó a TA, en una atmósfera de Ar, una noche. Se añadió más cantidad de isocianato de 3-fluorofenilo (0,024 ml, 0,55 equiv.), la mezcla se agitó a ta durante 6 h, a continuación se volvió a tratar con isocianato de 3-fluorofenilo (1 gota) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. El sólido resultante se filtró, se enjuagó con una pequeña cantidad de THF y se secó para dar como resultado 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea (166 mg, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,30 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,29 (c, 1 H), 7,05 (m, 2 H), 6,78 (m, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,13 (c, 2 H), 2,86 (d, 3 H), 1,21 (t, 3 H); EM (ESI) *m/z*: 528,1 [M+H]⁺.



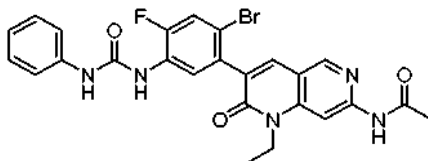
Ejemplo 51: A una solución del **Ejemplo A29** (0,131 g, 1,103 mmol) en DCM (5 ml) se añadió isocianato de fenilo (0,480 g, 1,103 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA. Después de 2 h el disolvente se evaporó completamente y el residuo se cristalizó en MeCN para proporcionar 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (0,433 g, rendimiento del 70,8 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 554,1/556,1 [M+H]⁺.

A una suspensión de 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (0,200 g, 0,361 mmol) en MeCN (4 ml) se añadió ácido metanosulfónico (0,035 g, 0,361 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. El disolvente se evaporó completamente y el residuo se cristalizó en MeCN para proporcionar metanosulfonato de 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (0,160 g, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,23 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,26 (t, J = 7 Hz, 2 H), 6,96 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 4,13 (m, 2 H), 3,56 (m, 4 H), 3,30 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 1,21 (d, J = 6 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 554,1/556,1 [M+H]⁺.



Ejemplo 52: Se añadió isocianato de fenilo (0,067 g, 0,56 mmol) a una solución del **Ejemplo A31** (0,19 g, 0,43 mmol) y TEA (0,09 g, 0,87 mmol) en THF (3 ml) y se agitó a TA durante 1 h. La suspensión resultante se diluyó con MTBE (3 ml), se filtró, se lavó con MTBE y se secó para dar como resultado 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(2-(metiltio)etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea en forma de un sólido de color blanco (0,18 g, rendimiento del 74 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,28-7,17 (m, 3 H), 6,96 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 4,11 (c, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,55 (c, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,66 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,20 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 570,1 [M+H]⁺.

A una suspensión de 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(2-(metiltio)etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (0,18 g, 0,31 mmol) en DCM (25 ml) se añadió mCPBA al 70-75 % (0,14 g, 0,63 mmol) y la suspensión se agitó a TA durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con una solución de Na₂SO₃ al 10 % (30 ml), las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para dar como resultado 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(2-(metilsulfonil)etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (115 mg, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,28-7,24 (m, 3 H), 6,96 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,12 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,77 (c, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,39 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 1,20 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 602,1 [M+H]⁺.

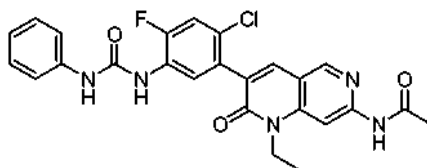


Ejemplo 53: Una suspensión del **Ejemplo A32** (0,278 g, 0,559 mmol) en THF (6 ml) se trató con TEA (0,097 ml, 0,699 mmol) seguido de isocianato de fenilo (0,061 ml, 0,559 mmol) y se agitó a TA durante una noche. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se enjuagó con THF y se secó al vacío para dar como resultado 1-(5-(7-(4-metoxibencilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-bromo-2-fluorofenil)-3-fenilurea (0,256 g, rendimiento del 74 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 8,4 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,69 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H, J = 10,8 Hz), 7,56-7,53 (m, 1 H), 7,42-7,39 (m, 2 H), 7,30-7,24 (m, 4 H), 6,96 (m, 1 H), 6,89-6,86 (m, 2 H), 6,31 (s a, 1 H), 4,49-4,47 (m, 2 H), 4,07 (c, 2 H, J = 8,0 Hz), 3,70 (s, 3 H), 1,12 (t, 3 H, J = 8,0 Hz); EM (ESI) m/z: 616,2 (M+H¹), 618,2 (M+2+H¹).

1-(5-(7-(4-metoxibencilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-bromo-2-fluorofenil)-3-fenilurea (0,256, 0,415 mmol) se disolvió en TFA (4 ml, 51,9 mmol) y se agitó a TA. Después de 4 h la mezcla de reacción se concentró a sequedad, el residuo se diluyó con MeOH, y los sólidos precipitados se retiraron por filtración. El filtrado se trató con solución saturada de NaHCO₃ y el sólido resultante se recogió por filtración, se enjuagó con H₂O, se secó al vacío, y se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO₃ y los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con H₂O y se secaron para dar como resultado 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-bromo-2-fluorofenil)-3-fenilurea (90 mg, rendimiento del 44 %).

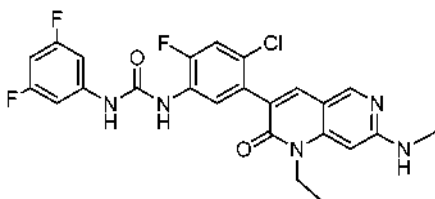
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 8,36 (s, 1 H), 8,17 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,70 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H, J = 10,8 Hz), 7,42-7,40 (m, 2 H), 7,28-7,24 (m, 2 H), 6,98-6,95 (m, 1 H), 6,54 (s a, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 4,08 (c, 2 H, J = 7,2 Hz), 1,20 (t, 3 H, J = 7,2 Hz); EM (ESI) m/z: 496,1 (M+H⁺), 498,1 (M+2+H⁺).

- 5 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-bromo-2-fluorofenil)-3-fenilurea (90 mg, 0,181 mmol) se suspendió en anhídrido acético (5 ml, 52,9 mmol) y se calentó a 110 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a TA, se vertió sobre hielo (15 g), y se agitó durante una noche. Los sólidos se recogieron, se enjuagaron bien con H₂O, se secó al aire, a continuación se suspendió en MeCN (2-3 ml) y se calentó a 80 °C durante una noche. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se enjuagaron con MeCN y se secaron al vacío para dar como resultado 1-(5-(7-acetamido-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-bromo-2-fluorofenil)-3-fenilurea (56 mg, rendimiento del 57 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,84 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,7 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,42-7,40 (m, 2 H), 7,28-7,24 (m, 2 H), 6,98-6,95 (m, 1 H), 4,19 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,25 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 538,1 [M+H]⁺.

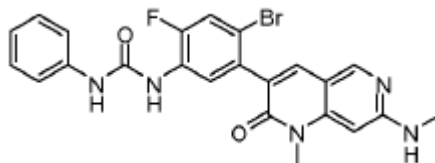


- 15 **Ejemplo 54:** El **Ejemplo A35** (0,200, 0,601 mmol) se disolvió en THF (6 ml) a TA y se trató con TEA (0,109 ml, 0,781 mmol), seguido de isocianato de fenilo (0,066 ml, 0,601 mmol). Después de 2 h, los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se enjuagaron con THF para obtener 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilurea (200 mg, rendimiento del 74 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,12 (s, 1 H), 8,7 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 11,8 Hz, 1 H), 7,43-7,40 (m, 2 H), 7,28-7,24 (m, 2 H), 6,96-6,94 (m, 1 H), 6,54 (s a, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 4,08 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 452,1 (M+H⁺), 454,1 (M+2+H⁺).

- 25 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilurea (0,100 g, 0,221 mmol) se suspendió en anhídrido acético (5 ml, 53,0 mmol) y se agitó con calentamiento gradual hasta 110 °C. Después de 5 h, la mezcla se enfrió a TA y se diluyó con MeCN (15 ml). Los sólidos se recogieron mediante filtración, se enjuagaron con MeCN y se secaron para dar como resultado 1-(5-(7-acetamido-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilurea (107 mg, rendimiento del 98 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,84 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,42-7,40 (m, 2 H), 7,28-7,24 (m, 2 H), 6,98-6,95 (m, 1 H), 4,19 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 494,1 [M+H]⁺.



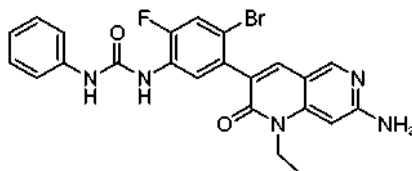
- 35 **Ejemplo 55:** Una solución a 0 °C de **Ejemplo A5** (200 mg, 0,58 mmol) y piridina (91 mg, 1,16 mmol) en DCM (4 ml) se trató gota a gota con 1,3-difluoro-5-isocianato-benceno (98 mg, 0,64 mmol) y se agitó a TA durante una noche a medida que el baño de refrigeración caducaba. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por HPLC prep. La solución resultante se trató con HCl (1 ml) y se liofilizó para dar clorhidrato de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)urea (74 mg, rendimiento del 26 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,94 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,14 (s a, 1 H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 7,16-7,12 (m, 2 H), 6,78 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 4,16-4,13 (m, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 1,19 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 502,3 [M + H]⁺.



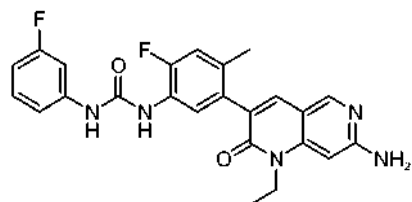
- 45 **Ejemplo 56:** Una mezcla de **Ejemplo A37** (1,3 g, 3,4 mmol), metilamina (25 %, 30 ml) y EtOH (5 ml) se calentó a 120 °C en un recipiente presurizado durante 1 día. La mezcla se enfrió a TA, los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con pet éter y se secaron para dar 3-(5-amino-2-bromo-4-fluoro-fenil)-1-metil-7-metilamino-1H-

[1,6]naftiridin-2-ona (1,06 g, rendimiento del 82,8 %).

Una solución de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluoro-fenil)-1-metil-7-metilamino-1H-[1,6]naftiridin-2-ona (420 mg, 1,16 mmol) en DCM (25 ml) se trató con isocianato de fenilo (0,19 g, 1,62 mmol) y TEA (0,326 g, 3,23 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se lavó con MTBE (1x). El producto en bruto se purificó mediante separación por HPLC prep (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %) para dar 1-(4-bromo-2-fluoro-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea (245 mg, rendimiento del 44 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,28-7,24 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,04-7,03 (m, 1 H), 6,98-6,94 (t, J = 8 Hz, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3 H).

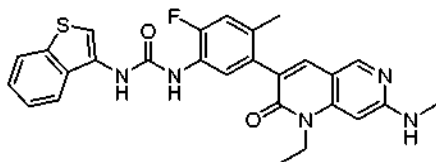


Ejemplo 57: A una solución de **Ejemplo A33** (300 mg, 0,798 mmol) en DCM (20 ml) se añadió isocianato de fenilo (284 mg, 2,39 mmol) y TEA (241,7 mg, 2,39 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 días y a continuación se concentró y se purificó mediante separación por HPLC (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %) para dar 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-bromo-2-fluorofenil)-3-fenilurea (20 mg, rendimiento del 5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,17 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,26-7,22 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,96-6,93 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,52 (s, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 4,09-4,06 (c, J = 5,2 Hz, 2 H), 1,20-1,17 (t, J = 5,2 Hz, 3 H).



Ejemplo 58: A una solución bifásica de 3-fluoroanilina (0,3 ml, 3,12 mmol) en EtOAc/agua 1:1 (10 ml) se añadió cloroformiato de isopropenilo (0,564 g, 4,68 mmol) y NaHCO₃ (1,31 g, 15,6 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para formar 3-fluorofenilcarbamato de prop-1-en-2-ilo (125 mg, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,14 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 4,74 (m, 2 H), 1,92 (s, 3 H).

Una solución de 3-fluorofenilcarbamato de prop-1-en-2-ilo (0,094 g, 0,480 mmol) y **Ejemplo A34** (0,100 g, 0,320 mmol) en THF (3 ml) se trató con una cantidad catalítica (1 gota) de 1-metilpirrolidina y la mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. Se añadió más cantidad de 1-metilpirrolidina (2 gotas) y el calentamiento continuó a 60 °C durante 24 h más. La mezcla se enfrió a TA, el sólido se recogió por filtración, se enjuagó con THF y se secó para dar como resultado 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea (123 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,22 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,27 (c, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 6,76 (m, 1 H), 6,47 (s, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 4,09 (c, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,20 (t, 3 H); EM (ESI) m/z: 450,2 [M+H]⁺.

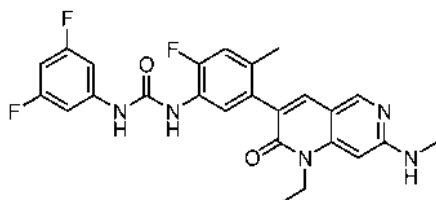


Ejemplo 59: Una mezcla de 1-benzotiofeno ácido carboxílico (0,131 g, 0,735 mmol) <clave autotexto="OC5A121E" nombre="[Reactivos]" índice="1" campo="Reactivos" tipo=longitud "campo"="54"/> y TEA (0,188, 1,348 mmol) <clave autotexto="OC3956B0" nombre="[Reactivos]" índice="3" campo="Reactivos" tipo=longitud "campo"="26"/> en tolueno (3,0 ml) <clave autotexto="OC3956B1" nombre="[Disolventes]" índice="1" campo="Disolventes" tipo=longitud "campo"="17"/> se trató con DPPA (0,198 ml, 0,919 mmol) <clave autotexto="OC3956B2" nombre="[Reactivos]" índice="4" campo="Reactivos" tipo=longitud "campo"="54"/> se agitó a TA durante 0,5 h, se trató con **Ejemplo A2** (0,200 g, 0,613 mmol) <clave autotexto="OC5A5BD9" nombre="

"[Reactivos]" índice="2" campo="Reactivos" tipo=longitud "campo"="31"/> y se calentó a 90 °C durante 3 días. La mezcla se enfrió a TA, se concentró a sequedad, se trató con MeCN (5 ml) y se calentó a 70 °C durante 5 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con MeCN, se trató con MeOH, calentó a 50 °C y se recogió por filtración. El material se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %). Se añadieron agua y

5 NaHCO₃ al producto purificado, y el precipitado resultante se filtró y se secó para dar como resultado 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea (69 mg, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,39 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,45 (m, 3 H), 7,17 (d, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 4,16 (m, 2 H), 2,90 (d, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,21 (t, 3 H); EM (ESI) m/z: 502,2 [M+H]⁺.

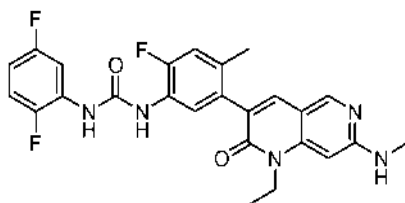
10



Ejemplo 60: Una suspensión de **Ejemplo A2** (0,096 g, 0,29 mmol) en THF (3 ml) se trató con TEA (0,041, 0,294 mmol) y 3,5-difluoroisocianato de fenilo (0,114, 0,735 mmol) y se agitó a TA durante 6 h. La mezcla se trató con 60 % EtOAc/Hex, se agitó durante 5 minutos y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(3,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea (0,11 g, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,37 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,13 (dd, J = 10,0 Hz, 2,4 Hz, 3 H), 6,98 (c, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,80-6,75 (m, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,14 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 2,06 (s, 3 H), 1,20 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 482,2 [M+H]⁺.

15

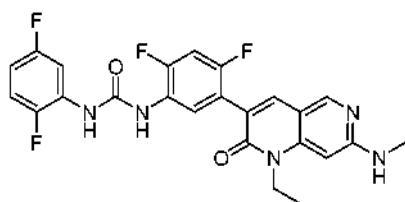
20



Ejemplo 61: Una suspensión de **Ejemplo A2** (0,096, 0,29 mmol) en THF (3 ml) se trató con TEA (0,041, 0,294 mmol) y 2,5-difluoroisocianato de fenilo (0,055 g, 0,353 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se trató con 60 % EtOAc/Hex, se agitó durante 5 minutos y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(2,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea (0,12 g, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,18 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,02-7,97 (m, 1 H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,30-7,24 (m, 1 H), 7,14 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 6,98 (c, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,81-6,77 (m, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,14 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 2,06 (s, 3 H), 1,20 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 482,2 [M+H]⁺.

25

30



35

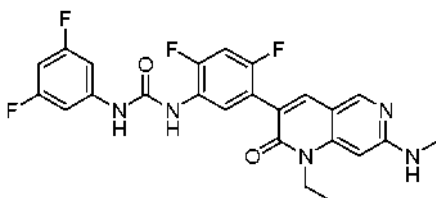
Ejemplo 62: Una solución de **Ejemplo A7** (0,12 g, 0,266 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con 2,5-difluoroisocianato de fenilo (0,034 g, 0,293 mmol) y se agitó a TA durante una noche. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para producir 1-(5-(7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(2,5-difluorofenil)urea (129 mg, rendimiento del 80 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,19 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,16 (t, 1 H), 8,01-7,98 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,38 (t, 1 H), 7,31-7,27 (m, 1 H), 7,18 (d, 2 H), 6,87 (d, 2 H), 6,82-6,80 (m, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,19 (c, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 1,13 (t, 3 H); EM (ESI) m/z: 606,3 [M+H]⁺.

40

45

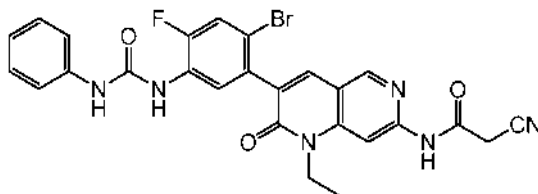
Una solución de 1-(5-(7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(2,5-difluorofenil)urea (0,129 g, 0,213 mmol) y anisol (0,233, 2,130 mmol) en DCM (2 ml) se trató con TFA (2 ml, 26,0 mmol) y se agitó a TA durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con EtOAc y solución saturada de NaHCO₃, se agitó durante 1 h y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(2,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea (84

mg, rendimiento del 81 %). El material se suspendió en MeCN (2 ml), se trató con HCl 0,5 N (2,076 ml, 0,208 mmol), se diluyó con agua (2 ml), se congeló, se liofilizó, se trituró con Et₂O y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para producir clorhidrato de 1-(2,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea (85 mg, rendimiento del 94 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,24 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,18 (t, 1 H), 8,02-7,97 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,90 (s a, 1 H), 7,42 (t, 1 H), 7,32-7,26 (m, 1 H), 6,84-6,80 (m, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 4,19 (c, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 1,21 (t, 3 H); EM (ESI) m/z: 486,2 [M+H]⁺.

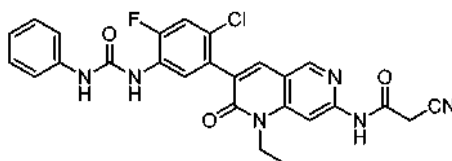


10 **Ejemplo 63:** Una solución de **Ejemplo A7** (0,12 g, 0,266 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con 3,5-difluoroisocianato de fenilo (0,038 ml, 0,320 mmol) y se agitó a TA durante una noche. Se añadió más cantidad de 3,5-difluoroisocianato de fenilo (0,038 ml, 0,320 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 4 h. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para producir 1-(5-(7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)urea (112 mg, rendimiento del 69 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,38 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,05 (t, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,38 (t, 1 H), 7,19-7,14 (m, 4 H), 6,86 (d, 2 H), 6,80-6,77 (m, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,19 (c, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,12 (s, 3 H), 1,13 (t, 3 H); EM (ESI) m/z: 606,3 [M+H]⁺.

Una solución de 1-(5-(7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)urea (0,112 g, 0,185 mmol) y anisol (0,202 ml, 1,849 mmol) en DCM (2 ml) se trató con TFA (2 ml, 26,0 mmol) y se agitó a TA durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con EtOAc y solución saturada de NaHCO₃, se agitó durante 1 h y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(3,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea (57 mg, rendimiento del 64 %). El material se disolvió en MeCN (2 ml), se trató con HCl 0,1 N (1,17 ml, 0,117 mmol), se diluyó con agua (3 ml), se congeló, se liofilizó, se trituró con Et₂O y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para producir clorhidrato de 1-(3,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea (57 mg, rendimiento del 96 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,95 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,07 (t, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,70 (s a, 1 H), 7,40 (t, 1 H), 7,15 (d, 2 H), 6,82-6,77 (m, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 4,15 (c, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 1,21 (t, 3 H); EM (ESI) m/z: 486,2 [M+H]⁺.

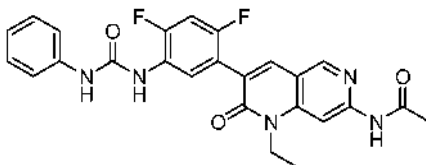


35 **Ejemplo 64:** Una suspensión de **Ejemplo 57** (135 mg, 0,272 mmol) en cianoacetato de etilo (2,307 g, 20,40 mmol) se calentó a 105 °C durante 4,5 h, a continuación a 125 °C durante 2 días. La mezcla se trató con NMP (0,3 ml), se calentó a 125 °C durante 5 h, a continuación se enfrió a TA y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex). El material se volvió a purificar por cromatografía sobre gel de sílice (THF/Hex), se disolvió en MeCN/H₂O 4:1, se congeló y se liofilizó. El material se trató con MTBE, el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado N-(3-(2-bromo-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-2-cianoacetamida (13 mg, rendimiento del 8,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,17 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,74 (m, 2 H), 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 6,97 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 4,22 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 1,26 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 565,1 [M+H]⁺.



45 **Ejemplo 65:** Una suspensión de **Ejemplo 21** (0,180 g, 0,398 mmol) en cianoacetato de etilo (3 ml, 28,1 mmol) se calentó a 125 °C durante una noche. La mezcla se trató con NMP (0,3 ml), se calentó a 125 °C durante 24 h, a continuación se enfrió a TA y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex). El material se volvió a purificar por cromatografía sobre gel de sílice (THF/Hex), se disolvió en MeCN/H₂O 4:1, se congeló y se solubilizó,

se trató con MTBE y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-2-cianoacetamida (22 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,17 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 6,97 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,22 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 519,1 [M+H]⁺.

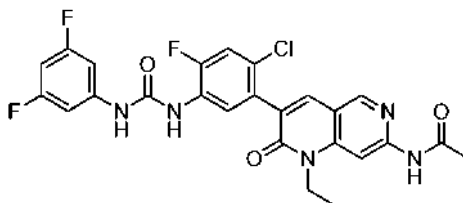


10 **Ejemplo 66:** Una solución de **Ejemplo A36** (1 g, 2,3 mmol) en TFA (10 ml) se agitó a 60 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el producto en bruto se trató con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, y se evaporaron para producir 7-amino-3-(5-amino-2,4-difluorofenil)-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (600 mg, rendimiento del 83 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

15 Una solución de 7-amino-3-(5-amino-2,4-difluorofenil)-1-etil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (500 mg, 1,58 mmol) y TEA (638 mg, 6,32 mmol) en DCM (5 ml) se trató gota a gota con isocianato de fenilo (503 mg, 4,8 mmol) y se agitó a TA durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter pet) para dar como resultado 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea (500 mg, rendimiento del 73 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,03 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,13 (m, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,39-7,34 (m, 1 H), 7,29-7,25 (m, 2 H), 6,99-6,95 (m, 1 H), 6,58 (s, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 4,13-4,08 (c, J = 0,8 Hz, 2 H), 1,22 (t, J = 6,8 Hz, 3 H).

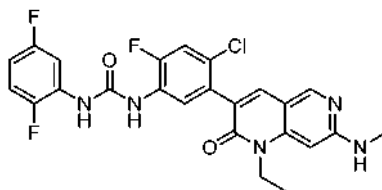
25 Una solución de 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea (150 mg, 0,344 mmol) y TEA (174,2 mg, 1,72 mmol) en THF (3 ml) se trató gota a gota con cloruro de acetilo (81 mg, 1,03 mmol) a TA. La mezcla resultante se agitó durante 2 h y el disolvente se retiró para dar el producto en bruto. Este se diluyó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar N-acetil-N-[3-[2,4-difluoro-5-(3-fenil-ureido)-fenil]-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,6]naftiridin-7-il]-acetamida (150 mg, rendimiento del 84 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,86 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,20-8,16 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,46-7,39 (m, 3 H), 7,29-7,25 (m, 2 H), 6,98-6,95 (m, 1 H), 4,25-4,22 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 1,27 (s, 3 H).

30 A una solución de N-acetil-N-[3-[2,4-difluoro-5-(3-fenil-ureido)-fenil]-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,6]naftiridin-7-il]-acetamida (100 mg, 0,19 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió K₂CO₃ (79 mg, 0,57 mmol) y agua (1 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a TA. MeOH se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (8 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc para dar un producto en bruto que se purificó por HPLC prep. para dar 1-(5-(7-acetamido-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea (32 mg, rendimiento del 23 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,85 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,21-8,16 (m, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,45-7,40 (m, 3 H), 7,30-7,26 (m, 2 H), 7,00-6,96 (m, 1 H), 4,24-4,18 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,28-1,25 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 478,3 [M+H]⁺.



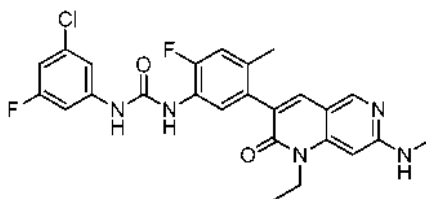
45 **Ejemplo 67:** Una solución del **Ejemplo A3** (0,20 g, 0,568 mmol) en THF (6 ml) se trató con TEA (0,098 ml, 0,710 mmol) seguido de 3,5-difluoroisocianato de fenilo (0,092 g, 0,596 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. Se añadió más cantidad de 3,5-difluoroisocianato de fenilo (0,14 g, 0,903 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Se añadió más cantidad de 3,5-difluoroisocianato de fenilo (0,25 g, 1,61 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 24 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y el sólido se recogió por filtración y se secó. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (THF/Hex) y se combinó con el sólido aislado para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)urea (177 mg, rendimiento del 61 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,27 (s, a, 2 H), 8,79 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 6,77 (m, 1 H), 4,27 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 507,1 [M+H]⁺.

Una mezcla de 1-(4-cloro-5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)urea (178 mg, 0,351 mmol), Xantphos (20,30 mg, 0,035 mmol), Cs₂CO₃ (229 mg, 0,702 mmol) y acetamida (104 mg, 1,754 mmol) en dioxano (3,5 ml) se roció con Ar durante 10 min, se trató con Pd₂(dba)₃ (16,07 mg, 0,018 mmol) y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con THF, el sólido se eliminó por filtración a través de tierra de diatomeas y se enjuagó bien con THF. El filtrado se lavó con salmuera (3x), se secó con MgSO₄, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex). El material se suspendió en MeCN/H₂O 4:1, se congeló y se liofilizó; el sólido resultante se trituró con MTBE, se recogió por filtración y se secó para dar como resultado N-(3-(2-cloro-5-(3-(3,5-difluorofenil)ureido)-4-fluorofenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida (9 mg, rendimiento del 4,8 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,86 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 6,84-6,83 (m, 1 H), 4,22 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 530,1 [M+H]⁺.



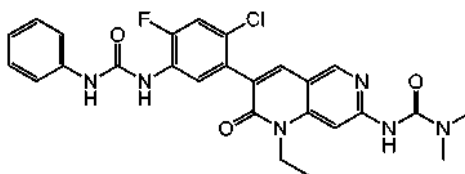
Ejemplo 68: Una solución del **Ejemplo A4** (250 mg, 0,535 mmol) en piridina (2 ml) se trató con 2,5-difluoroisocianato de fenilo (91 mg, 0,589 mmol) y se agitó a TA durante una noche. Se añadió más cantidad de 2,5-difluoroisocianato de fenilo (30 µl, 0,256 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró hasta casi sequedad, se trató con EtOAc y salmuera y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2,5-difluorofenil)urea (314 mg, rendimiento del 94 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,31 (s, 2 H), 8,51 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,89-6,78 (m, 3 H), 6,33 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,19 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 622,2 [M+H]⁺.

Una mezcla de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2,5-difluorofenil)urea (314 mg, 0,505 mmol) y anisol (273 mg, 2,52 mmol) se trató con TFA (3,0 ml, 51,9 mmol) y se agitó a TA durante 2,5 h. La mezcla se concentró hasta casi sequedad, se trató con EtOAc y solución saturada de NaHCO₃ y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2,5-difluorofenil)urea (233 mg, rendimiento del 92 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,24 (m, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,97 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,12 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,85 (d, J = 4,9 Hz, 3 H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 502,2 [M+H]⁺.

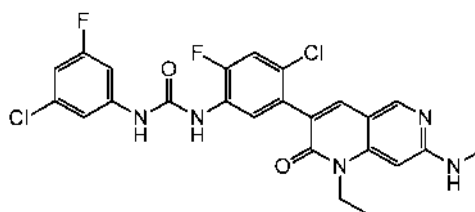


Ejemplo 69: Una solución bifásica de **Ejemplo A1** (0,15 g, 0,336 mmol) en EtOAc (5 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (4,2 ml) se trató con cloroformiato de isopropenilo (0,061 g, 0,504 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El sólido se disolvió en THF (2 ml), se trató con 1-metilpirrolidina (0,011 g, 0,134 mmol) y 3-cloro-5-fluoro anilina (0,098 g, 0,672 mmol) y se calentó a 55 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a TA, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar como resultado 1-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea (105 mg, rendimiento del 51 %). EM (ESI) m/z: 618,2 [M+H]⁺.

Una solución de 1-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea (0,105 g, 0,170 mmol) en TFA (3 ml) se trató con anisol (0,093 ml, 0,849 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/ H₂O con TFA al 0,1 %). La combinación de fracciones se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc (2x) y la combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, después salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para dar como resultado 1-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea (62 mg, rendimiento del 73 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,54 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,27 (dt, J = 11,3, 2,1 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 7,00-6,95 (m, 2 H), 6,24 (s, 1 H), 4,14 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,85 (d, J = 4,9 Hz, 3 H), 2,07 (s, 3 H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 498,2 [M+H]⁺.

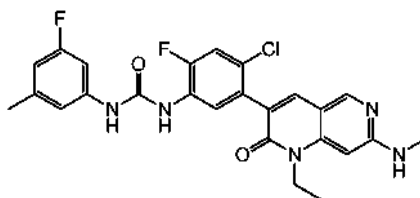


5 **Ejemplo 70:** Una solución del **Ejemplo A50** (0,105, 0,196 mmol) en dioxano (4 ml) se trató con dimetilamina (2 M en THF, 4 ml, 8,0 mmol) y se agitó a ta durante una noche. Se añadió 1-metilpirrolidina (0,1 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 24 h. Se añadió más cantidad de 1-metilpirrolidina (0,1 ml) y dimetilamina (2 M en THF, 2 ml, 4,0 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 3 días, a continuación se calentó a 40 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a TA, el sólido se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 3-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea (80 mg, rendimiento del 73 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,19 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,70 (m, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,43-7,41 (m, 2 H), 7,26 (m, 2 H), 6,97 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,97 (s, 6 H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 523,2 [M+H]⁺.



15 **Ejemplo 71:** Una mezcla de **Ejemplo A47** (200 mg, 0,363 mmol), DIEA (188 mg, 1,452 mmol) y 3-cloro-5-fluoroanilina (211 mg, 1,452 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc y solución saturada de NaHCO₃ y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)urea en bruto (91 mg, rendimiento del 39 %) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: 638,2 [M+H]⁺.

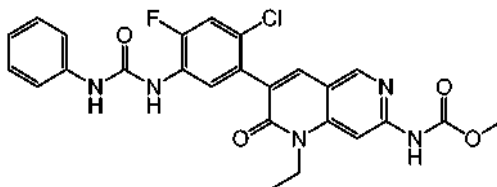
25 Una mezcla de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)urea (91 mg, 0,143 mmol) y anisol (77 mg, 0,713 mmol) se agitó en TFA (3 ml) a TA durante 3 h. La mezcla se concentró hasta casi sequedad, se disolvió en EtOAc y se trató con solución saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄. Precipitó sólido, por lo que se añadieron THF, MeOH y DMF y la mezcla se calentó para dar una solución transparente, a continuación se filtró para eliminar las sales. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc (2x) caliente y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)urea (55 mg, rendimiento del 74 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,43 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,27 (dt, J = 11,2, 2,1 Hz, 1 H), 7,06-6,98 (m, 2 H), 6,24 (s, 1 H), 4,14 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 518,1 [M+H]⁺.



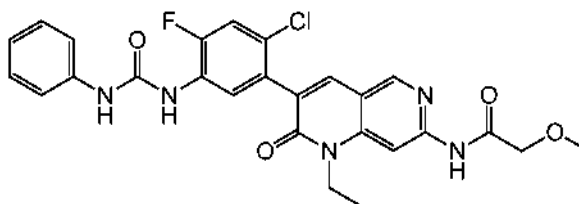
40 **Ejemplo 72:** Una mezcla de **Ejemplo A47** (200 mg, 0,363 mmol), DIEA (188 mg, 1,452 mmol) y 3-cloro-5-metilaniлина (182 mg, 1,452 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc y solución saturada de NaHCO₃ y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-5-metilfenil)urea en bruto (197 mg, rendimiento del 88 %). EM (ESI) m/z: 618,2 [M+H]⁺.

45 Una mezcla de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-5-metilfenil)urea (197 mg, 0,319 mmol) y anisol (172 mg, 1,594 mmol) se agitó en TFA (4 ml) a TA durante 3 h. La mezcla se concentró hasta casi sequedad, se trató con EtOAc y solución saturada de NaHCO₃ y el

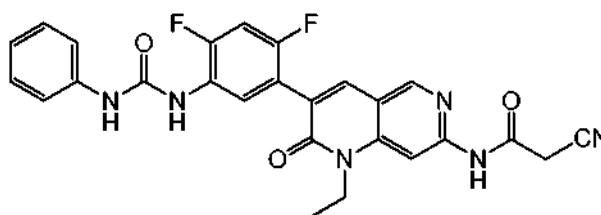
sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-5-metilfenil)urea (113 mg, rendimiento del 71 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,18 (s a, 1 H), 8,80 (s a, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 7,03 (s a, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,67-6,59 (m, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,14 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 1,21 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 498,1 [M+H]⁺.



Ejemplo 73: Una mezcla de **Ejemplo 21** (100 mg, 0,221 mmol) en piridina (3 ml) se trató gota a gota con metilcloroformiato (23 mg, 0,243 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. Se añadió más cantidad de metilcloroformiato (50 µl) se añadió y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se trató con más cantidad de metilcloroformiato (100 µl) y se agitó durante 2 días más. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con EtOAc y agua y el sólido resultante se recogió por filtración. El material se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %); los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida y la mezcla acuosa se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar como resultado (3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)carbamato de metilo (101 mg, rendimiento del 87 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,56 (s a, 1 H), 9,31-8,78 (m, 2 H), 8,67 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,96 (s, 2 H), 7,56 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 6,96 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 4,20 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 510,1 [M+H]⁺.



Ejemplo 74: Una mezcla de **Ejemplo 21** (90 mg, 0,199 mmol) y piridina (79 mg, 0,996 mmol) en THF (4 ml) se trató gota a gota con metoxicloruro de acetilo (27 mg, 0,249 mmol) y se agitó a TA durante 22 h. Se añadió más cantidad de metoxicloruro de acetilo (30 µl, 0,328 mmol), la mezcla se calentó a 40 °C durante 6 h, a continuación se enfrió a TA y se agitó durante una noche. La mezcla se trató con EtOAc y agua, se agitó durante 1 h, el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-2-metoxiacetamida (76 mg, rendimiento del 72 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,39 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 8,73 (m, 2 H), 8,27-8,20 (m, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,26 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 6,97 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,21 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 524,2 [M+H]⁺.

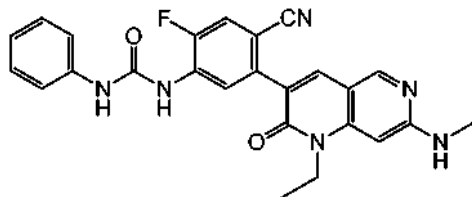


Ejemplo 75: Una mezcla de **Ejemplo A18** (752 mg, 9,0 mmol), Cs₂CO₃ (2,0 g, 6,0 mmol) y Xantphos (173 mg, 0,3 mmol) en dioxano (10 ml) se roció con N₂, se trató con Pd₂(dba)₃ (165 mg, 0,18 mmol), se volvió a purgar con N₂ y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar como resultado N-(3-(5-amino-2,4-difluorofenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-2-cianoacetamida (500 mg, rendimiento del 44 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,15 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,06-7,11 (m, 1 H), 6,80-6,85 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,22-4,18 (m, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 1,25-1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Una solución de N-(3-(5-amino-2,4-difluorofenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-2-cianoacetamida (0,5 g, 1,3 mmol) y K₂CO₃ (448 mg, 3,25 mmol) en THF (4 ml) se trató gota a gota con cloroformiato de fenilo (408 mg, 2,6 mmol) y se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se concentró a sequedad, se trató con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con

Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar como resultado fenilo (5-(7-(2-cianoacetamido)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)carbamato (400 mg, rendimiento del 61 %).

- 5 Una solución de (5-(7-(2-cianoacetamido)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)carbamato de fenilo (400 mg, 0,80 mmol) y anilina (158 mg, 1,6 mmol) en DMSO (3 ml) se calentó a 60 °C durante una noche y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %) para dar como resultado 2-ciano-N-(3-(2,4-difluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida (50 mg, rendimiento del 13 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,23 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,20-8,16 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 7,49-7,39 (m, 4 H), 7,29-7,25 (m, 2 H), 6,96 (t, J = 7,2 Hz, 1H) 4,26-4,21 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 1,30-1,26 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 503,2 [M+H]⁺.

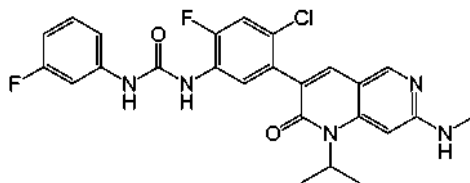


- 15 **Ejemplo 76:** Una solución del **Ejemplo C5** (3 g, 10,9 mmol) en DMF (50 ml) se trató con ZnCN₂ (1,7 g, 16,4 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,26 g, 1,09 mmol), se purgó con N₂ y calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x), se secaron con Na₂SO₄, se concentraron a sequedad y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter pet) para dar como resultado 2-(5-amino-2-ciano-4-fluorofenil)acetato de etilo (600 mg, rendimiento del 25 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,19 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,13-4,11 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,66 (s, 2 H), 1,23-1,19 (t, J = 6,8 Hz, 3 H).

Una solución de 2-(5-amino-2-ciano-4-fluorofenil)acetato de etilo (400 mg, 1,80 mmol) y **Ejemplo B1** (281 mg, 1,80 mmol) en DMF (20 ml) se trató con Cs₂CO₃ (1,17 g, 3,60 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar como resultado 4-amino-2-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-5-fluorobenzonitrilo (420 mg, rendimiento del 68 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,88 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,43 (s, 2 H), 4,38-4,33 (c, J = 6,4 Hz, 2 H), 1,30-1,26 (t, J = 6,4 Hz, 3 H).

- 30 Una mezcla de 4-amino-2-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-5-fluorobenzonitrilo (420 mg, 1,23 mmol) y metilamina (25 %, 50 ml) se calentó a 120 °C en un recipiente presurizado durante 1 día. La mezcla se enfrió a TA, el sólido se recogió por filtración y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter pet) para dar como resultado 4-amino-2-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-5-fluorobenzonitrilo (250 mg, rendimiento del 61 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,42 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 7,09-7,08 (m, 1 H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,23 (s, 2 H), 4,16-4,11 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,22-1,18 (t, J = 6,8 Hz, 3 H).

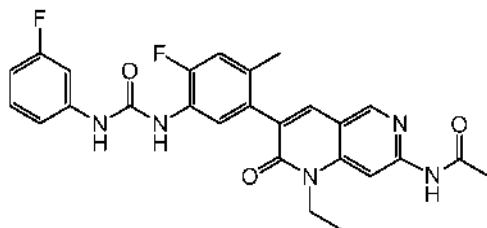
- Una solución a -70 °C de 4-amino-2-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-5-fluorobenzonitrilo (100 mg, 0,296 mmol) en DCM se trató gota a gota con *n*-BuLi (0,47 ml, 1,17 mmol), se agitó a -60 °C durante 40 min, se trató con isocianato de fenilo (70,6 mg, 0,593 mmol), se calentó a TA y se agitó durante 12 h. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC para dar como resultado 1-(4-ciano-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (22 mg, rendimiento del 16 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,28 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,45-7,43 (m, 2 H), 7,31-7,27 (m, 2 H), 7,18-7,13 (c, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,02-6,98 (m, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 4,16 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,87 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 457,3 [M+H]⁺.



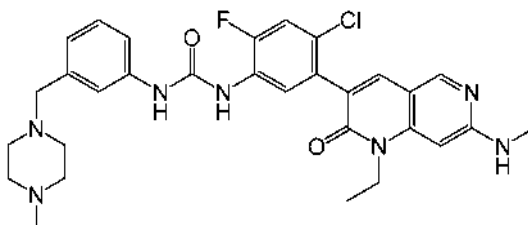
- 50 **Ejemplo 77:** Una mezcla de **Ejemplo A52** (153 mg, 0,304 mmol), *t*-butil X-phos (6,45 mg, 0,015 mmol), Cs₂CO₃ (198 mg, 0,608 mmol), Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,030 mmol) y metilamina (2,0 N en THF, 2,0 ml, 4,0 mmol) en dioxano (3 ml) seació con Ar y se calentó a 80 °C durante 4,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc y DCM y el sólido se eliminó por filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida y la capa acuosa se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x) y

los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para dar como resultado 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)urea (22 mg, rendimiento del 14 %). EM (ESI) m/z: 498,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 Una mezcla de 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)urea (22 mg, 0,042 mmol) en MeCN (1,5 ml) se trató con HCl 0,1 N (464 μl , 0,046 mmol), se congeló y se solubilizó para dar como resultado el clorhidrato de 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)urea (19 mg, rendimiento del 84 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,58 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 7,50-7,38 (m, 2 H), 7,32-7,25 (m, 1 H), 7,07 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 6,82-6,73 (m, 2 H), 5,12 (m, 1 H), 2,96 (s, 3 H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 6 H); EM (ESI) m/z: 498,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



- 15 **Ejemplo 78:** Una mezcla de **Ejemplo A56** (88 mg, 0,188 mmol), Cs_2CO_3 (122 mg, 0,375 mmol) y acetamida (55,4 mg, 0,938 mmol) en dioxano (2 ml) se roció con Ar durante 15 minutos, se trató con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8,59 mg, 9,38 μmol) y Xantphos (10,86 mg, 0,019 mmol), se volvió a purgar con Ar a 100 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con 10 % MeOH/DCM y el sólido se eliminó por filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex). El material se volvió a purificar mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/ H_2O con TFA al 0,1 %); los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo acuoso se congeló y se solubilizó. El material resultante se trató con MTBE, el sólido se recogió por filtración y se secó para dar como resultado N-(1-etil-3-(4-fluoro-5-(3-(3-fluorofenil)ureido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida (12 mg, rendimiento del 13 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,80 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,46 (dt, J = 12,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,17 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,77 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1 H), 4,20 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 492,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

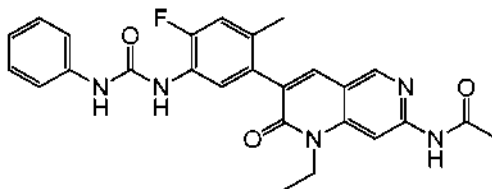


- 30 **Ejemplo 79:** Una mezcla de **Ejemplo D1** (155 mg, 0,493 mmol), DIEA (146 mg, 1,126 mmol), 1-metilpirrolidina (24 mg, 0,281 mmol) y **Ejemplo A47** (155 mg, 0,281 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 80 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/ H_2O con TFA al 0,1 %). Los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO_3 y se dejó reposar a TA. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea (79 mg, rendimiento del 40 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,16 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,20-7,15 (m, 3 H), 6,91-6,84 (m, 3 H), 6,32 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,19 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,37 (s, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 2,40-2,19 (m, 8 H), 2,11 (s, 3 H), 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 698,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

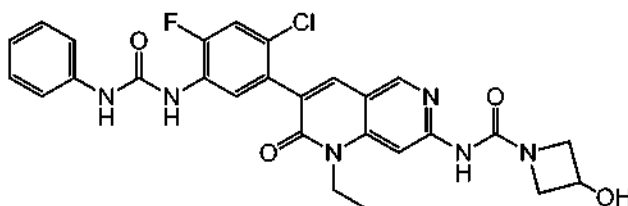
- 45 Una mezcla de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea (78 mg, 0,112 mmol) y anisol (60 mg, 0,559 mmol) se agitó en TFA (2 ml) a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/ H_2O con TFA al 0,1 %). Los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentró a sequedad para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea (50 mg, rendimiento del 76 %). EM (ESI) m/z: 578,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50

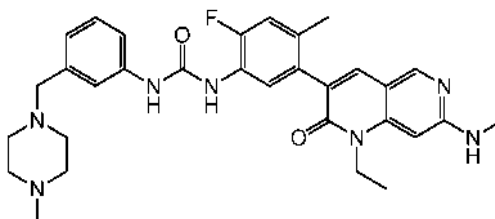
Una mezcla de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea en MeCN (4 ml) se trató con HCl 0,1 N (1,77 ml, 0,177 mmol), se congeló y se solubilizó para dar como resultado clorhidrato de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea (53 mg, rendimiento del 91 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,46 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 7,35-7,19 (m, 3 H), 6,96 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 4,10 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,66-3,21 (m, 8 H), 3,09-2,94 (s a, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 578,3 [M+H]⁺.



Ejemplo 80: Una mezcla de **Ejemplo A54** (0,211 g, 0,468 mmol), Bippyphos (0,024 g, 0,047 mmol), acetamida (0,332 g, 5,62 mmol) y K₃PO₄ (0,397 g, 1,872 mmol) en dioxano (5 ml) se roció con Ar durante 15 min, se trató con Pd₂(dba)₃ (0,021 g, 0,023 mmol) y se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a sequedad, se disolvió en EtOAc/THF, se lavó con salmuera (2x), se secó con MgSO₄ y se concentró a sequedad. El material se trató con acetona, el sólido se recogió por filtración y se secó. El filtrado se concentró a sequedad, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) y se combinó con el sólido aislado. El material se volvió a purificar mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %); las fracciones combinadas se concentraron parcialmente, a continuación se congelaron y se liofilizaron para dar como resultado N-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida (24 mg, rendimiento del 11 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,79 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,16 (dd, J = 12,3 Hz, 1 H), 6,99-6,89 (m, 1 H), 4,25-4,14 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,30-1,20 (m, 3 H); EM (ESI) m/z: 474,2 [M+H]⁺.

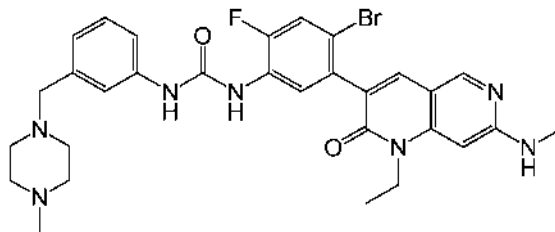


Ejemplo 81: Una suspensión de **Ejemplo A50** (0,202 g, 0,377 mmol) y clorhidrato de 3-hidroxiacetidina (0,045, 0,415 mmol) en THF (4 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (0,050 ml, 0,471 mmol) y se calentó a 55 °C durante una noche. Se añadió más cantidad de clorhidrato de 3-hidroxiacetidina (0,150 g) y 1-metilpirrolidina (0,30 ml) y la mezcla se calentó a 55 °C durante 24 h más. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua y el sólido remanente se recogió por filtración, se enjuagó con THF y se secó. El sólido se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %); Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃, después se destiló azeotrópicamente con IPA a sequedad. El residuo se suspendió en agua, el sólido se recogió por filtración y se secó para dar como resultado N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida (26 mg, rendimiento del 13 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,47 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,26 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 6,97 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 5,64 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,47-4,37 (m, 1 H), 4,26-4,09 (m, 4 H), 3,81-3,72 (m, 2 H), 1,25-1,23 (m, 3 H); EM (ESI) m/z: 551,2 [M+H]⁺.



Ejemplo 82: Una mezcla de **Ejemplo D1** (250 mg, 0,794 mmol), DIEA (252 mg, 1,949 mmol) y 1-metilpirrolidina (41 mg, 0,487 mmol) en dioxano (4 ml) se trató con **Ejemplo A48**: (200 mg, 0,487 mmol), se calentó a 80 °C durante 4 h, a continuación se enfrió a TA durante 3 días. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada al 50 % de NaHCO₃, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo acuoso

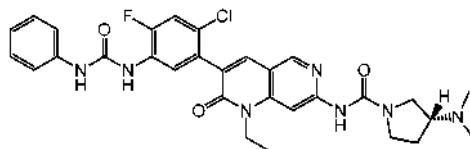
se trató con solución saturada de NaHCO_3 y se dejó reposar a TA. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar como resultado 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea (62 mg, rendimiento del 22 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,03 (s, 1 H), 8,45-8,41 (m, 2 H), 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,28-7,16 (m, 2 H), 7,12 (d, $J = 12,6$ Hz, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 6,87 (m, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,14 (m, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 2,86 (d, $J = 5,2$ Hz, 3 H), 2,43-2,26 (m a, 8 H), 2. (s, 3 H), 2,06 (s, 3 H), 1,21 (t, $J = 7,9$ Hz, 3 H); EM (ESI) m/z : 558,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



10 **Ejemplo 83:** Una mezcla de **Ejemplo D1** (250 mg, 0,794 mmol), DIEA (218 mg, 1,683 mmol) y 1-metilpirrolidina (36 mg, 0,421 mmol) en dioxano (4 ml) se trató con **Ejemplo A49** (200 mg, 0,421 mmol), se calentó a 80°C durante 4 h, a continuación se enfrió a TA durante 3 días. La mezcla se trató con EtOAc y DCM, se lavó con solución saturada al 50 % de NaHCO_3 , salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/ H_2O con TFA al 0,1 %). Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para dar como resultado 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea (57 mg, rendimiento del 21 %). EM (ESI) m/z : 622,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

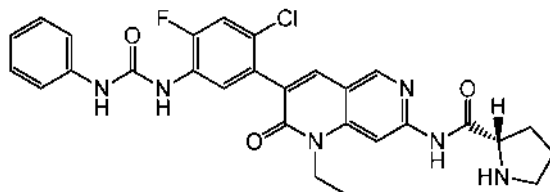
20 Una suspensión de 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea (55 mg, 0,088 mmol) en MeCN (4 ml) se trató con HCl 0,1 N (1,81 ml, 0,181 mmol), se congeló y se solubilizó para dar como resultado diclorhidrato de 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea (60 mg, rendimiento del 93 %). EM (ESI) m/z : 622,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25



30 **Ejemplo 84:** Una solución de **Ejemplo A50** (0,098, 0,183 mmol) en THF (3 ml) se trató con (3R)-(+)-3-(dimetilamino)pirrolidina (0,047, 0,549 mmol) y 1-metilpirrolidina (2,088 mg, 0,018 mmol) y se calentó a 55°C durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para dar como resultado (R)-N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida (48 mg, rendimiento del 45 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,10 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,57 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 7,41 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 2 H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 6,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 4,18 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,68 (m, 2 H), 3,39 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 2,19 (s a, 6 H), 2,07 (m, 2 H), 1,72 (m, 1 H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (ESI) m/z : 592,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35



40 **Ejemplo 85:** Una solución de **Ejemplo A3** (500 mg, 1,420 mmol) y piridina (449 mg, 5,68 mmol) en THF (20 ml) se trató con isocianato de fenilo (186 mg, 1,562 mmol) y se agitó a TA durante 20 h. La mezcla se trató accidentalmente con unas gotas de SOCl_2 ; se añadieron EtOAc, agua y solución saturada de NaHCO_3 y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó. Las capas del filtrado se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El material se trató con EtOAc, se sometió a sonicación durante 2 minutos, se recogió por filtración y se combinó con el sólido anteriormente aislado para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (366 mg, rendimiento del 54 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,10 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,60 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H),

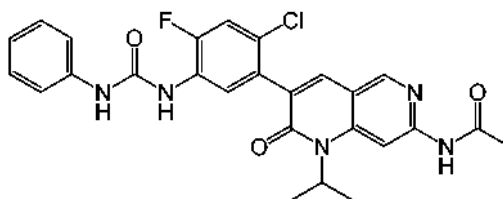
45

6,97 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

Una mezcla de 1-(4-cloro-5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (185 mg, 0,393 mmol), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,020 mmol), Bippyphos (20 mg, 0,039 mmol), K₃PO₄ (333 mg, 1,570 mmol) y L-N-1-BOC-prolinamida (673 mg, 3,14 mmol) en dioxano (9 ml) se roció con Ar, se calentó a 90 °C durante 4 h, a continuación se enfrió a TA y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc, agua y DMF, y el sólido se eliminó por filtración a través de tierra de diatomeas. Las capas del filtrado se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para dar como resultado (S)-2-((3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (105 mg, rendimiento del 41 %). EM (ESI) m/z: 648,9 [M+H]⁺.

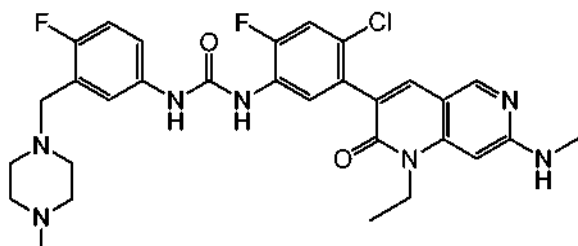
Una mezcla de (S)-2-((3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (115 mg, 0,177 mmol) en dioxano (3 ml) se trató con HCl 1,25 N en MeOH (2,8 ml, 3,5 mmol) y se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para dar como resultado (S)-N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)pirrolidina-2-carboxamida (27 mg, rendimiento del 30 %). EM (ESI) m/z: 549,2 [M+H]⁺.

Una mezcla de (S)-N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)pirrolidina-2-carboxamida (43 mg, 0,078 mmol) en MeCN (3 ml) se trató con HCl 0,1 N (ac.) (1,56 ml, 0,156 mmol), se congeló y se solubilizó. El material se trató con MTBE, se sonicó, el sólido se recogió por filtración y se secó para dar como resultado el diclorhidrato de (S)-N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)pirrolidina-2-carboxamida (31 mg, rendimiento del 63 %). EM (ESI) m/z: 549,2 [M+H]⁺.

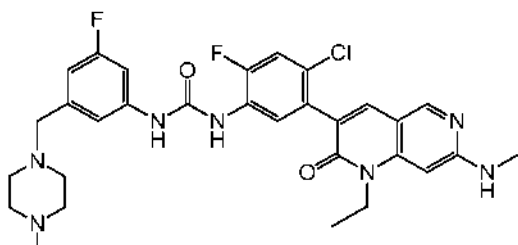


Ejemplo 86: Una mezcla de **Ejemplo A55** (320 mg, 0,659 mmol), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,033 mmol), Bippyphos (33 mg, 0,066 mmol), K₃PO₄ (560 mg, 2,64 mmol) y acetamida (389 mg, 6,59 mmol) en dioxano (8 ml) se roció con Ar y se calentó a 90 °C durante 22 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con DMF, se agitó durante 1 h y los sólidos se retiraron por filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron al vacío. El material se volvió a purificar por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar como resultado N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida (33 mg, rendimiento del 9,8 %). EM (ESI) m/z: 508,2 [M+H]⁺.

Una mezcla de N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida (33 mg, 0,065 mmol) en MeCN (3 ml) se trató con HCl 0,1 N (0,650 ml, 0,065 mmol), se congeló y se solubilizó. El material se trató con Et₂O, el sólido se recogió por filtración y se secó para dar como resultado el clorhidrato de N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida (17 mg, rendimiento del 47 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,82 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,26 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 6,97 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 3,71 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 1,56 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); EM (ESI) m/z: 508,2 [M+H]⁺.



5 **Ejemplo 87:** Una mezcla de **Ejemplo A51** (0,138 g, 0,320 mmol) y **Ejemplo D2** (0,100 g, 0,448 mmol) en dioxano (4 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (6,73 μ l, 0,064 mmol) y se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con una pequeña cantidad adicional de dioxano y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea (141 mg, rendimiento del 74 %). RMN 1 H (400 MHz, CD $_3$ OD): δ 8,38 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,68 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,04 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 4,29 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,68 (s, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 3,46-2,95 (m a, 8 H), 2,83 (s, 3 H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 596,2 [M+H] $^+$.

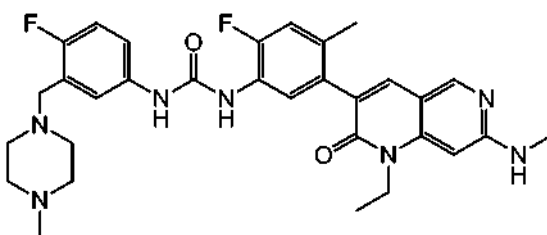


15 **Ejemplo 88:** Una solución de 3-fluoro-5-nitrotolueno (1,0 g, 6,45 mmol) en trifluorotolueno (15 ml) se trató con NBS (1,721 g, 9,67 mmol) y AIBN (0,212 g, 1,289 mmol) y se calentó a 105 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad para dar como resultado 1-(bromometil)-3-fluoro-5-nitrobenzoceno (95 mg, rendimiento del 63 %).

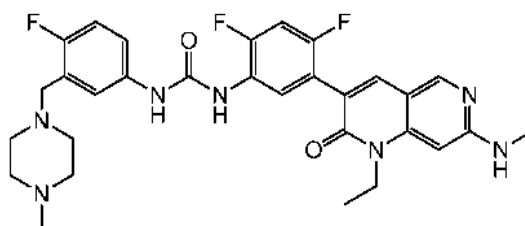
20 Una solución a -20 °C de 1-(bromometil)-3-fluoro-5-nitrobenzoceno (0,95 g, 4,06 mmol) y DIEA (1,418 ml, 8,12 mmol) en THF (20 ml) se trató gota a gota con una solución de 1-metilpiperazina (0,488 g, 4,87 mmol) en THF (10 ml) y se agitó a TA durante una noche a medida que el baño de refrigeración caducaba. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para dar como resultado 1-(3-fluoro-5-nitrobencil)-4-metilpiperazina (820 mg, rendimiento del 80 %). RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,01 (s, 1 H), 7,97 (dt, J = 8,6, 2,3 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1 H), 3,60 (s, 2 H), 2,41 (s, 8 H), 2,21 (s, 3 H); EM (ESI) m/z: 254,1 [M+H] $^+$.

30 Una solución de 1-(3-fluoro-5-nitrobencil)-4-metilpiperazina (0,15 g, 0,592 mmol) en MeOH (5 ml) se trató con Pd al 10 %-C (seco) (0,063 g, 0,059 mmol) y se hidrogenó (1 atm) durante 3 h. Los sólidos se retiraron por filtración, se enjuagaron con MeOH y el filtrado se concentró a sequedad para dar como resultado 3-fluoro-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina (rendimiento del 100 % supuesto). EM (ESI) m/z: 224,1 [M+H] $^+$.

35 Una mezcla de 3-fluoro-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina (0,13 g, 0,582 mmol), **Ejemplo A51** (0,167, 0,388 mmol) y 1-metilpirrolidina (4,08 μ l, 0,039 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 60 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió a TA, se concentró a sequedad y el residuo se trató con Et $_2$ O. El sólido se recogió por filtración, se trató con EtOAc, se agitó a TA durante 2 h, a continuación se recogió por filtración. El sólido resultante se trató con dioxano, se agitó a TA durante una noche, se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea (84 mg, rendimiento del 36 %). RMN 1 H (400 MHz, piridina): δ 10,20 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 8,85 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 4,21 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,36 (s, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 2,70-2,50 (m, 8 H), 2,35 (s, 3 H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 596,3 [M+H] $^+$.

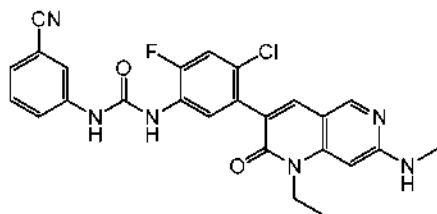


Ejemplo 89: Una mezcla de **Ejemplo D2** (0,060 g, 0,269 mmol) y **Ejemplo A48** (0,085 g, 0,207 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (2 gotas) y se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con EtOAc y el sólido resultante se recogió por filtración y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a sequedad para dar como resultado 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea (39 mg, rendimiento del 33 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,84 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 8,43 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 7,96 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1 H), 7,79 (ddd, J = 8,9, 4,5, 2,8 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,15 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,13 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 2,53 (m a, 4 H), 2,31 (m, 7 H), 2,13 (s, 3 H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 576,2 [M+H]⁺.



Ejemplo 90: Una suspensión de **Ejemplo A8** (0,078 g, 0,236 mmol) en EtOAc (1,5 ml) se trató con solución saturada de NaHCO₃ (1,5 ml) seguido de clorofornato de isopropenilo (0,036 ml, 0,331 mmol) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente a TA durante una noche. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a sequedad para dar como resultado (5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)carbamato de prop-1-en-2-ilo (86 mg, rendimiento del 88 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,64 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,36 (t, J = 10,2 Hz, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,71 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 4,13 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,85 (d, J = 4,9 Hz, 3 H), 1,91 (s, 3 H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 415,1 [M+H]⁺.

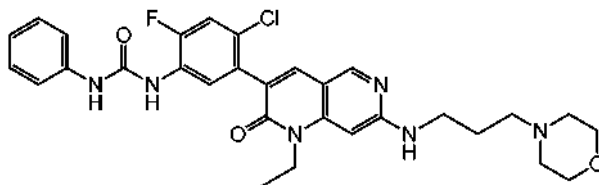
Una mezcla de **Ejemplo D2** (0,060 g, 0,269 mmol) y (5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)carbamato de prop-1-en-2-ilo (0,086, 0,208 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (2 gotas) y se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con EtOAc y el sólido resultante se recogió por filtración y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a sequedad para dar como resultado 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea (37 mg, rendimiento del 31 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,82 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,86 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,93 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1 H), 7,76 (m, 2 H), 7,62 (s, 1 H), 7,13 (t, J = 9,5 Hz, 2 H), 6,25 (s, 1 H), 4,19 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,08 (d, J = 4,9 Hz, 3 H), 2,50 (s a, 4 H), 2,30 (s a, 4 H), 2,10 (s, 3 H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 580,2 [M+H]⁺.



Ejemplo 91: Una suspensión de **Ejemplo A3** (0,250 g, 0,710 mmol) en THF (10 ml) se trató con 3-cianoisocianato de fenilo (0,102 g, 0,710 mmol) seguido de piridina (0,011 g, 0,142 mmol) y se agitó a TA durante 2 días. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se trató con MeCN. El sólido se recogió por filtración, se trató con MeOH y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-cianofenil)urea (212 mg, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,39 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,97 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 10,6 Hz, 2 H), 7,44 (m, 2 H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 496,1 [M+H]⁺.

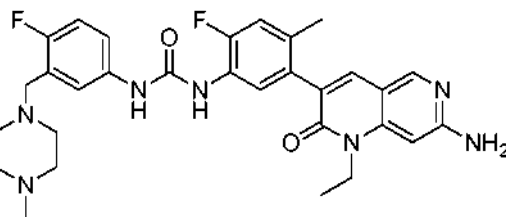
Una mezcla de 1-(4-cloro-5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-cianofenil)urea (0,210 g, 0,423 mmol), t-butil X-Phos (0,020 g, 0,047 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,020 g, 0,022 mmol), Cs₂CO₃ (0,400 g, 1,228 mmol) y metilamina (2,0 M en THF, 4,0 ml, 8,0 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 90 °C durante 5 h, a

continuación se enfrió a TA y se agitó durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con DCM, a continuación MeCN y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM) para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-cianofenil)urea (33 mg, rendimiento del 15 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,40 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,97 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,61-7,45 (m, 4 H), 7,05 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,14 (d, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,86 (d, J = 4,9 Hz, 3 H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 491,1 [M+H]⁺.



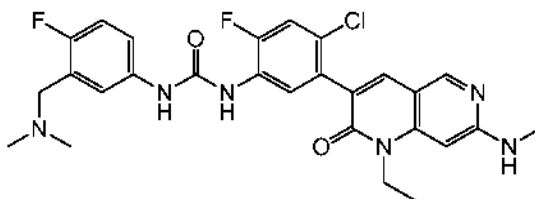
Ejemplo 92: Una suspensión de **Ejemplo A3** (0,200 g, 0,568 mmol) en 3-morfolinopropan-1-amina (1 ml) se sometió a irradiación de microondas a 160 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a TA, se trató con agua y el líquido acuoso se decantó. El material se trató con MTBE y el sólido resultante se recogió por filtración para dar como resultado 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-7-((3-morfolinopropil)amino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (150 mg, rendimiento del 57 %). EM (ESI) m/z: 460,1 [M+H]⁺.

Una solución de 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-7-((3-morfolinopropil)amino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,140 g, 0,304 mmol) en piridina (4 ml) se trató con isocianato de fenilo (0,040 g, 0,336 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con MeOH y el sólido resultante se recogió por filtración para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-((3-morfolinopropil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (120 mg, rendimiento del 61 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,10 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,97 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,06 (m, 2 H), 3,56 (t, J = 4,5 Hz, 4 H), 3,34 (m, 2 H), 2,34 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,70 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 579,2 [M+H]⁺.



Ejemplo 93: Una solución de **Ejemplo A34** (0,200 g, 0,640 mmol) en piridina (0,5 ml) se enfrió a 0 °C y se trató lentamente con cloroformiato de isopropenilo (0,073 ml, 0,672 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h, se calentó a TA, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar como resultado (5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)carbamato de prop-1-en-2-ilo (244 mg, rendimiento del 96 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,54 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 11,7 Hz, 1 H), 6,48 (s, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 4,69 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,08 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 1,90 (s, 3 H), 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 397,1 [M+H]⁺.

Una mezcla de **Ejemplo D2** (0,100 g, 0,448 mmol) y (5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)carbamato de prop-1-en-2-ilo (0,142 g, 0,358 mmol) en dioxano (3 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (3 gotas) y se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se trató con DMSO (2 gotas) y se calentó a 80 °C durante 24 h más. La mezcla se enfrió a TA, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a sequedad para dar como resultado 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea (44 mg, rendimiento del 22 %). RMN ¹H (400 MHz, piridina-*d*₅): δ 9,87 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,71 (m, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,97 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1 H), 7,79 (dt, J = 8,7, 3,6 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,26 (s, 2 H), 7,15 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 2,53 (s, 4 H), 2,30 (m, 7 H), 2,13 (s, 3 H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 562,2 [M+H]⁺.



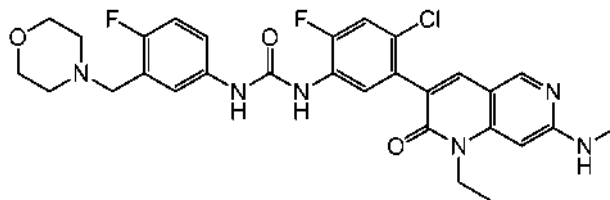
Ejemplo 94: Una mezcla de 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenceno (2,5 g, 16,12 mmol) NBS (5,02 g, 28,2 mmol) y AIBN (265 mg, 1,612 mmol) en trifluorotolueno (45 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se filtró para retirar los sólidos y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en Et₂O, se lavó con agua, después salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar como resultado 2-(bromometil)-1-fluoro-4-nitrobenceno (698 mg, rendimiento del 18 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,53 (dd, J = 6,4, 3,0 Hz, 1 H), 8,28 (ddd, J = 9,1, 4,4, 3,0 Hz, 1 H), 7,55 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,80 (s, 2 H).

Una solución a -20 °C de DIEA (771 mg, 5,97 mmol) y dimetilamina (2,0 M en THF, 1,94 ml, 3,88 mmol) en THF (5 ml) se trató gota a gota con una solución de 2-(bromometil)-1-fluoro-4-nitrobenceno (698 mg 2,98 mmol) en THF (5 ml) y se agitó a TA durante una noche a medida que el baño de refrigeración caducaba. La mezcla se trató con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para dar como resultado 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-N,N-dimetilmetanamina (494 mg, rendimiento del 84 %). EM (ESI) m/z: 199,1 [M+H]⁺.

Una mezcla de solución saturada de NH₄Cl (5,19 ml) en EtOH (8 ml) se trató con 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-N,N-dimetilmetanamina (494 mg, 2,49 mmol), seguido de polvo de hierro (1,39 g, 24,93 mmol) y se calentó a 55 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, el sólido se eliminó por filtración a través de tierra de diatomeas y se lavó con 10 % MeOH/DCM. El filtrado se concentró a sequedad, el residuo se trató con DCM, se sometió a sonicación y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con THF y se secó para dar como resultado 3-((dimetilamino)metil)-4-fluoroanilina (305 mg, rendimiento del 72 %). EM (ESI) m/z: 169,1 [M+H]⁺.

Una mezcla de **Ejemplo A47** (200 mg, 0,363 mmol), 3-((dimetilamino)metil)-4-fluoroanilina (300 mg, 1,815 mmol) y 1-metilpirrolidina (31 mg, 0,363 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc y solución saturada de NaHCO₃, se calentó hasta casi reflujo y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)urea (174 mg, rendimiento del 72 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,21 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,56-7,48 (m, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,04 (m, 1 H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,18 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,36 (s, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 2,13 (s, 6 H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 661,2 [M+H]⁺.

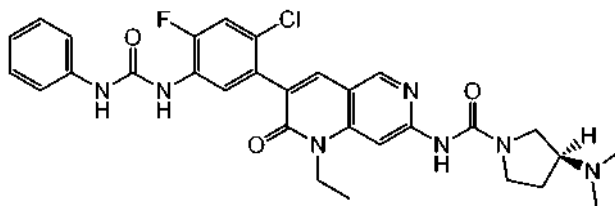
Una mezcla de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)urea (174 mg, 0,263 mmol) en TFA (2,0 ml) se agitó a TA durante 2,5 h. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con EtOAc y solución saturada de NaHCO₃, se agitó durante 0,5 h y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)urea (111 mg, rendimiento del 78 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,12 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,54-7,50 (m, 2 H), 7,23 (m, 1 H), 7,09-7,01 (m, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 4,13 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 2,86 (d, J = 4,4 Hz, 3 H), 2,13 (s, 6 H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 541,1 [M+H]⁺.



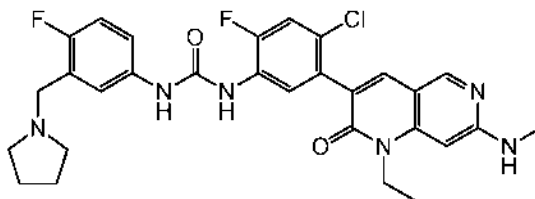
Ejemplo 95: Una mezcla de **Ejemplo A47** (200 mg, 0,363 mmol) y **Ejemplo D3** (95 mg, 0,454 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (31 mg, 0,363 mmol) y se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc y solución saturada al 50 % de NaHCO₃ y se agitó durante 0,5 h. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)urea (152 mg, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,12 (s, 1 H), 8,62 (m, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 7,07 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,87 (m, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,19 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,54-3,53 (m, 4 H), 3,45 (s, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 2,35 (m, 4 H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 703,2 [M+H]⁺.

Una mezcla de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)urea (152 mg, 0,216 mmol) en TFA (3 ml) se agitó bajo atmósfera de Ar durante 3 h. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con EtOAc y solución saturada de NaHCO₃ y se agitó durante 0,5 h.

- 5 El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)urea (111 mg, rendimiento del 76 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,12 (s, 1 H), 8,63 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1 H), 7,30 (ddd, J = 8,9, 4,5, 2,8 Hz, 1 H), 7,10-7,01 (m, 2 H), 6,24 (s, 1 H), 4,14 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,53 (t, J = 4,4 Hz, 4 H), 3,44 (s, 2 H), 2,86 (d, J = 4,9 Hz, 3 H), 2,35 (m, 4 H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 583,2 [M+H]⁺.



- 15 **Ejemplo 96:** Una mezcla de **Ejemplo A50** (0,12 g, 0,224 mmol), (3S)-(+)-3-(dimetilamino)pirrolidina (0,077 g, 0,672 mmol) y 1-metilpirrolidina (9,53 mg, 0,112 mmol) en THF (3 ml) se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para dar como resultado (S)-N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida (67 mg, rendimiento del 51 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,05 (s, 2 H); 8,67 (s, 1 H); 8,61 (s, 1 H); 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 8,06 (s, 1 H); 7,90 (s, 1 H); 7,52 (d, J = 11,0 Hz, 1 H); 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 3 H); 6,92 (m, 1 H); 4,13 (c, J = 6,9 Hz, 2 H); 3,65 (m, 2 H), 3,38 (m, 1 H); 2,15 (m, 3 H); 1,19 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 592,2 [M+H]⁺.



- 25 **Ejemplo 97:** Una mezcla a -20 °C de DIEA (552 mg, 4,27 mmol) y pirrolidina (152 mg, 2,137 mmol) en THF (5 ml) se trató gota a gota con una solución de 2-(bromometil)-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (500 mg, 2,137 mmol) en THF (5 ml), se dejó calentar a TA y se agitó durante 6 h. La mezcla se trató con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para dar como resultado 1-(2-fluoro-5-nitrobencil)pirrolidina (450 mg, rendimiento del 94 %). EM (ESI) m/z: 225,1 [M+H]⁺.

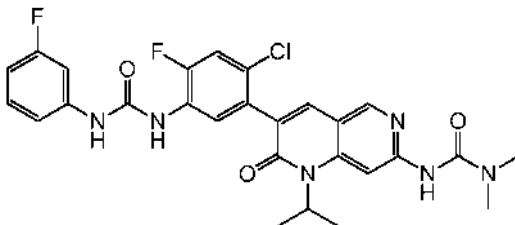
- 30 Una mezcla de 1-(2-fluoro-5-nitrobencil)pirrolidina (450 mg, 2,007 mmol) en EtOAc (15 ml) se trató con Pd al 10 %/C (107 mg) y se hidrogenó (1 atm) durante 3 h. Se añadió más cantidad de Pd al 10 %/C (100 mg) y la mezcla se hidrogenó (1 atm) durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con EtOAc y el filtrado se lavó con agua, después salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para dar como resultado 4-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina (282 mg, rendimiento del 72 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,75 (dd, J = 10,0, 8,7 Hz, 1 H), 6,56 (dd, J = 6,4, 2,9 Hz, 1 H), 6,39 (ddd, J = 8,7, 4,3, 2,9 Hz, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 3,44 (d, J = 1,5 Hz, 2 H), 2,40 (m, 4 H), 1,66 (m, 4 H); EM (ESI) m/z: 195,1 [M+H]⁺.

- 40 Una mezcla de **Ejemplo A47** (200 mg, 0,363 mmol) y 4-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina (88 mg, 0,454 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (31 mg, 0,363 mmol) y se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc y solución saturada al 50 % de NaHCO₃ y se agitó durante 0,5 h. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)urea (135 mg, rendimiento del 54 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,11 (s, 1 H), 8,61 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,05 (t, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,19 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,55 (s, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 2,43 (m, 4 H), 1,66 (m, 4 H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 687,2 [M+H]⁺.

- 50 Una mezcla de 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)urea (135 mg, 0,196 mmol) en TFA (3 ml) se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con EtOAc y solución saturada de NaHCO₃ y se agitó durante 15 min. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-

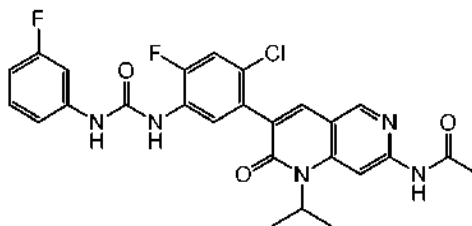
dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)urea (98 mg, rendimiento del 88 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,19 (s a, 1 H), 8,71 (s a, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,13 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,54-7,48 (m, 2 H), 7,27 (m, 1 H), 7,04 (m, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 4,13 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 2,42 (m, 4 H), 1,66 (m, 4 H), 1,20 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 567,2 [M+H] $^+$.

5



Ejemplo 98: Una mezcla de **Ejemplo A52** (0,27 g, 0,536 mmol), Cs_2CO_3 (0,524 g, 1,609 mmol), N,N-dimetilurea (0,236, 2,68 mmol) y Xantphos (0,093, 0,161 mmol) en dioxano (10 ml) se roció con Ar, se trató con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,074 g, 0,080 mmol), se volvió a purgar con Ar y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, el sólido se eliminó por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera (2x), se secó con Na_2SO_4 , se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex). El material se volvió a purificar mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/ H_2O con TFA al 0,1 %); los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para dar como resultado 3-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-(3-fluorofenil)ureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea (65 mg, rendimiento del 22 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,31 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,79 (m, 1 H), 2,97 (s, 6 H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 6H); EM (ESI) m/z: 555,1 [M+H] $^+$.

20



Ejemplo 99: Una solución de **Ejemplo A10** (0,16 g, 0,437 mmol) en NMP (3 ml) se trató con DBU (0,079 ml, 0,524 mmol) y 4-metoxibencilamina (0,150 g, 1,092 mmol) y se calentó a 150 °C durante una noche. Se añadió más cantidad de 4-metoxibencilamina (0,05 ml) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se concentraron a sequedad y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar como resultado 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-isopropil-7-((4-metoxibencil)amino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (110 mg, rendimiento del 54 %). EM (ESI) m/z: 467,1 [M+H] $^+$.

25

30

Una solución de 3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1-isopropil-7-((4-metoxibencil)amino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,11 g, 0,236 mmol) en THF (5 ml) se trató con TEA (0,1 ml) e isocianato de 3-fluorofenilo (0,032 ml, 0,259 mmol) y se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con DCM y el sólido se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-isopropil-7-((4-metoxibencil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)urea (94 mg, rendimiento del 66 %). EM (ESI) m/z: 604,1 [M+H] $^+$.

35

Una mezcla de 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-isopropil-7-((4-metoxibencil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)urea (0,094 g, 0,156 mmol) y anisol (0,085 ml, 0,778 mmol) se agitó en TFA (1 ml) a TA durante 3 h. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con EtOAc y solución saturada de NaHCO_3 y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(5-(7-amino-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea (70 mg, rendimiento del 93 %). EM (ESI) m/z: 484,1 [M+H] $^+$.

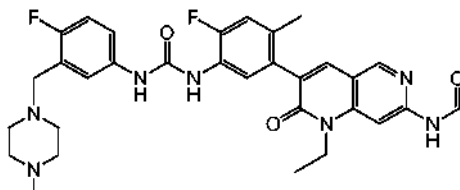
40

Una solución de 1-(5-(7-amino-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea (0,07 g, 0,145 mmol) en piridina (2 ml) se trató con cloruro de acetilo (0,011 ml, 0,159 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El material se trató con Et_2O y el sólido se recogió por filtración para dar como resultado N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-(3-fluorofenil)ureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida (65 mg, rendimiento del 84 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,81 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,46 (dt, J = 11,9, 2,3 Hz, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 6,79 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1 H), 5,36 (m, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 1,56 (d, J = 7,0

45

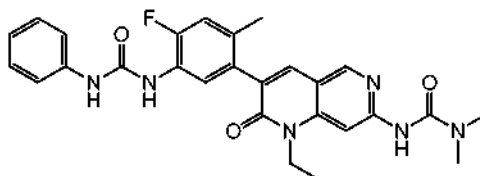
50

Hz, 6 H); EM (ESI) m/z: 526,1 [M+H]⁺.

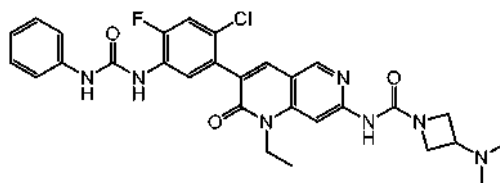


- 5 **Ejemplo 100:** Una solución de **Ejemplo D2** (0,117 g, 0,524 mmol) y **Ejemplo A53** (0,182 g, 0,437 mmol) en dioxano (4,5 ml) se trató con 1-metilpirrolidina catalítica (2 gotas) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para dar como resultado 1-(5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea (123 mg, rendimiento del 49 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,06 (s, 1 H),
10 8,77 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,00-7,95 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,31-7,26 (m, 1 H), 7,17 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 7,05 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 2,38 (s a, 8 H), 2,17 (s, 3 H), 2,07 (s, 3 H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 581,2 [M+H]⁺.

- 15 Una mezcla de 1-(5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea (0,120 g, 0,207 mmol), formamida (0,041 ml, 1,033 mmol) y K₂CO₃ (0,057 g, 0,413 mmol) en dioxano (3 ml) se roció con Ar, se trató con BrettPhos Palladacicle (8,05 mg, 10,33 μmol), se volvió a purgar con Ar, y se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc y solución saturada de NaHCO₃, se filtró para retirar insoluble material y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a sequedad. El material se trató con una pequeña cantidad de DCM, se dejó
20 reposar a TA, y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó. El filtrado se concentró a sequedad, se distribuyó en capas con una pequeña cantidad de DCM and se dejó reposar a TA durante una noche. El sólido resultante se recogió por filtración y se combinó con el sólido anteriormente aislado para dar como resultado N-(1-etil-3-(4-fluoro-5-(3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ureido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)formamida (53 mg, rendimiento del 44 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,38 (m, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,69 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,43 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1 H), 7,30 (ddd, J = 8,9, 4,4, 2,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 7,05 (t, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 4,19 (m, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 2,41-2,19 (m, 8 H), 2,10 (s, 3 H), 2,07 (s, 3 H), 1,24 (m, 3 H); EM (ESI) m/z: 590,2 [M+H]⁺.

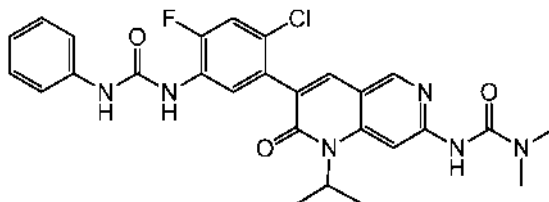


- 30 **Ejemplo 101:** Una mezcla de **Ejemplo A54** (308 mg, 0,665 mmol), Cs₂CO₃ (650 mg, 1,996 mmol), N,N-dimetilurea (293 mg, 3,33 mmol) y Xantphos (115 mg, 0,20 mmol) en dioxano (10 ml) se roció con Ar, se trató con Pd₂(dba)₃ (91 mg, 0,100 mmol) y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc y DMF, el sólido se eliminó por filtración a través de tierra de diatomeas y se lavó con agua y EtOAc. Las capas del filtrado se
35 separaron, la capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO₃. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 3-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea (35 mg, rendimiento del 10 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,18 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,15 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 6,95 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,18 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,97 (s, 6 H), 2,08 (s, 3 H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 503,2 [M+H]⁺.

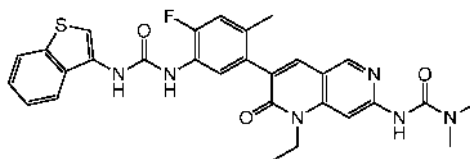


- 45 **Ejemplo 102:** Una suspensión de diclorhidrato de N,N-dimetilazetidín-3-amina (0,071 g, 0,410 mmol) y N-metilpirrolidina (0,070 g, 0,821 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 55 °C durante 10 minutos, se trató con **Ejemplo A50** (0,11 g, 0,205 mmol) y se calentó a 55 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para dar como resultado N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-

1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-3-(dimetilamino)azetidina-1-carboxamida (68 mg, rendimiento del 57 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,49 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 2 H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 6,97 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,17 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,06-4,01 (m, 2 H), 3,86-3,77 (m, 2 H), 3,04 (m, 1 H), 2,09 (s, 6 H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 578,2 [M+H]⁺.

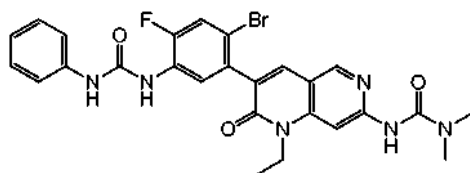


Ejemplo 103: Una mezcla de **Ejemplo A55** (0,2 g, 0,412 mmol), Cs₂CO₃ (0,403 g, 1,236 mmol), N,N-dimetilurea (0,182 g, 2,060 mmol) y Xantphos (0,072 g, 0,124 mmol) en dioxano (10 ml) se roció con Ar, se trató con Pd₂(dba)₃ (0,057 g, 0,062 mmol), se volvió a purgar con Ar y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, el sólido se eliminó por filtración y se lavó con agua y EtOAc. Las capas del filtrado se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex). El material se volvió a purificar mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO₃. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 3-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea (25 mg, rendimiento del 6 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,16 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 6,97 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 5,32 (m, 1 H), 2,97 (s, 6 H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); EM (ESI) m/z: 537,1 [M+H]⁺.



Ejemplo 104: Una solución de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (0,129 g, 0,723 mmol) en tolueno (5 ml) se trató con TEA (0,167 ml, 1,206 mmol) y DPPA (0,195 ml, 0,904 mmol), se agitó a TA durante 5 min, se trató con **Ejemplo A6** (0,20 g, 0,603 mmol) y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA y el sólido resultante se recogió por filtración para dar como resultado 1-(benzo[b]tiofeno-3-il)-3-(5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea (230 mg, rendimiento del 75 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,40 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 507,1 [M+H]⁺.

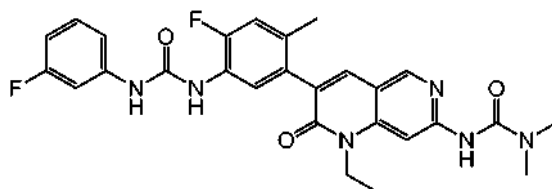
Una mezcla de 1-(benzo[b]tiofeno-3-il)-3-(5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea (0,23 g, 0,454 mmol), Cs₂CO₃ (0,443 g, 1,361 mmol), N,N-dimetilurea (0,200 g, 2,268 mmol) y Xantphos (0,079 g, 0,136 mmol) en dioxano (10 ml) se roció con Ar, se trató con Pd₂(dba)₃ (0,062 g, 0,068 mmol), se volvió a purgar con Ar y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, el sólido se eliminó por filtración y se enjuagó con agua y EtOAc. Las capas del filtrado se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. El material se trató con DCM, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar como resultado 3-(3-(5-(3-(benzo[b]tiofeno-3-il)ureido)-4-fluoro-2-metilfenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea (25 mg, rendimiento del 9 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,34 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,83 (m, 2 H), 7,62 (s, 1 H), 7,45-7,40 (m, 1 H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 4,14 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,93 (s, 3 H), 1,20 (m, 3 H); EM (ESI) m/z: 559,2 [M+H]⁺.



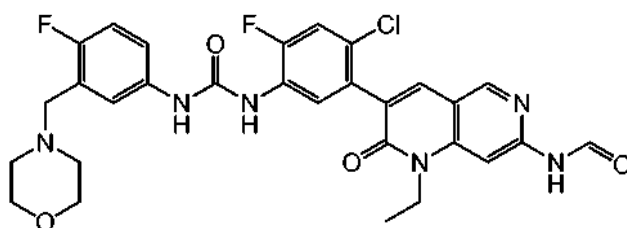
Ejemplo 105: Una solución del **Ejemplo A13** (0,300 g, 0,756 mmol) en piridina (8 ml) se enfrió a 0 °C, se trató lentamente con isocianato de fenilo (0,086 ml, 0,794 mmol), se agitó a 0 °C durante 20 min a continuación se calentó a TA durante 45 min. Los sólidos se recogieron por filtración, se enjuagaron con una pequeña cantidad de DCM y se secaron; el filtrado se trató con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con

salmuera, se secó con MgSO_4 , se concentró a sequedad, se trituró con DCM, el sólido se recogió por filtración y se combinó con el sólido anteriormente aislado para dar como resultado 1-(4-bromo-5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (170 mg, rendimiento del 44 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,11 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,75 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 8,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,71 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 7,41 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 2 H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 6,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 4,27 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H); EM (ESI) m/z : 515,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Una suspensión de 1-(4-bromo-5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea (0,360 g, 0,698 mmol), N,N -dimetilurea (0,307 g, 3,49 mmol) y Cs_2CO_3 (0,682 g, 2,094 mmol) en dioxano (8 ml) se roció con Ar, se trató con XantPhos (0,121 g, 0,209 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,096 g, 0,105 mmol), se volvió a purgar con Ar y se calentó a 100°C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, el sólido se eliminó por filtración y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se trató con salmuera, se filtró de nuevo para retirar los sólidos y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó una segunda vez con salmuera, se secó con MgSO_4 , se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/ H_2O con TFA al 0,1 %). Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO_3 y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 3-(3-(2-bromo-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea (37 mg, rendimiento del 9 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,21 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,69 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,26 (m, 2 H), 6,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 4,18 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 2,97 (s, 6 H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (ESI) m/z : 567,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Ejemplo 106: Una mezcla de **Ejemplo A56** (320 mg, 0,682 mmol), Cs_2CO_3 (667 mg, 2,047 mmol), N,N -dimetilurea (301 mg, 3,41 mmol) y Xantphos (118 mg, 0,205 mmol) en dioxano (5 ml) se roció con Ar, se trató con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (94 mg, 0,102 mmol) y se calentó a 100°C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc y DMF, el sólido se eliminó por filtración a través de tierra de diatomeas y se lavó con agua y EtOAc. Las capas del filtrado se separaron, la capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/ H_2O con TFA al 0,1 %). Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO_3 y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 3-(1-etil-3-(4-fluoro-5-(3-(3-fluorofenil)ureido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea (30 mg, rendimiento del 8 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,27 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,66-8,58 (m, 2 H), 8,01 (s, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 6,76 (m, 1 H), 4,18 (c, 2 H), 2,97 (s, 6 H), 2,08 (s, 3 H), 1,24 (t, 3 H); EM (ESI) m/z : 521,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



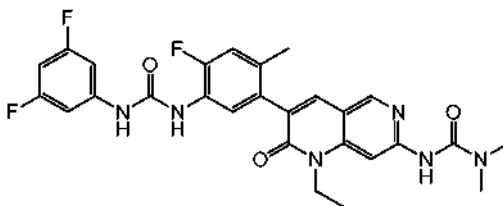
Ejemplo 107: Una mezcla bifásica de **Ejemplo A3** (250 mg, 0,710 mmol) en EtOAc (10 ml) y solución saturada de NaHCO_3 (15 ml) se trató con cloroformiato de isopropenilo (120 mg, 0,984 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con agua, después salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró a sequedad para dar como resultado (4-cloro-5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)carbamato de prop-1-en-2-ilo (292 mg, rendimiento del 94 %). EM (ESI) m/z : 436,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Una mezcla de (4-cloro-5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)carbamato de prop-1-en-2-ilo (182 mg, 0,416 mmol) y **Ejemplo D3** (105 mg, 0,454 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (35 mg, 0,416 mmol) y se calentó a 70°C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc y solución saturada al 50 % de NaHCO_3 y se agitó durante 0,5 h. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó. Las capas del filtrado se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/ H_2O con TFA al 0,1 %). Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO_3 y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se recogió por filtración y se combinó con el sólido anteriormente aislado para dar como resultado 1-(4-cloro-5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-

(morfolinometil)fenil)urea (155 mg, rendimiento del 63 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,14 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,07 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,56-3,51 (m, 4 H), 3,44 (s, 2 H), 2,35 (m, 4 H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 588,1 [M+H]⁺.

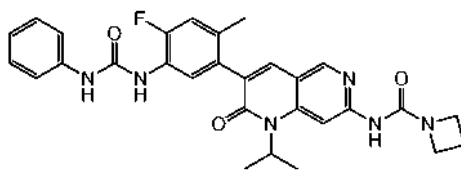
5 Una mezcla de 1-(4-cloro-5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)urea (155 mg, 0,263 mmol), K₂CO₃ (73 mg, 0,570 mmol) y formamida (59 mg, 1,317 mmol) en dioxano (3 ml) se roció con Ar, se trató con BrettPhos Palladacicle (10 mg, 13 μmol) y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc, DMF y % solución saturada al 50 % de NaHCO₃ y el sólido se recogió por filtración. Las capas del filtrado se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró a sequedad, se combinó con el sólido aislado y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO₃ y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se recogió por filtración, se secó y se volvió a purificar por cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para dar como resultado N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-(4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)ureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)formamida (33 mg, rendimiento del 20 %). EM (ESI) m/z: 597,2 [M+H]⁺.

20 Una suspensión de N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-(4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)ureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)formamida (33 mg, 0,055 mmol) en MeCN (2 ml) se trató con HCl 0,1 N (580 μl, 0,058 mmol), se congeló y se solubilizó para dar como resultado clorhidrato de N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-(4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)ureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)formamida (34 mg, rendimiento del 91 %). EM (ESI) m/z: 597,2 [M+H]⁺.



30 **Ejemplo 108:** Una mezcla de **Ejemplo A53** (400 mg, 0,962 mmol) y 3,5-difluoroanilina (186 mg, 1,443 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con 1-metilpirrolidina (123 mg, 1,443 mmol) y se calentó a 70 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc y solución saturada al 50 % de NaHCO₃ y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3,5-difluorofenil)urea (287 mg, rendimiento del 61 %). EM (ESI) m/z: 487,1 [M+H]⁺.

35 Una mezcla de 1-(5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3,5-difluorofenil)urea (287 mg, 0,589 mmol), Cs₂CO₃ (576 mg, 1,768 mmol), N,N-dimetilurea (260 mg, 2,95 mmol) y Xantphos (102 mg, 0,177 mmol) en dioxano (5 ml) se roció con Ar, se trató con Pd₂(dba)₃ (81 mg, 0,088 mmol) y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con agua, EtOAc y DMF y el sólido se eliminó por filtración a través de tierra de diatomeas. Las capas del filtrado se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO₃ y se agitó durante una noche. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 3-(3-(5-(3-(3,5-difluorofenil)ureido)-4-fluoro-2-metilfenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea (18 mg, rendimiento del 5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,41 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,65 (m, 2 H), 8,01 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,20-7,11 (m, 3H), 6,78 (m, 1 H), 4,18 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,97 (s, 6 H), 2,08 (s, 3 H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 539,2 [M+H]⁺.

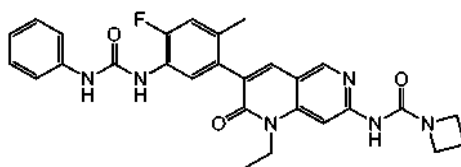


50 **Ejemplo 109:** Una mezcla de **Ejemplo A20** (0,345 g, 0,998 mmol), isocianato de fenilo (0,143 g, 1,197 mmol) y TEA (0,138, 0,998 mmol) en THF (5 ml) se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se trató con EtOAc al 30 %/Hex, se agitó durante varios minutos y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(5-(7-cloro-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea (350 mg, rendimiento del 75 %). EM (ESI) m/z: 465,1 [M+H]⁺.

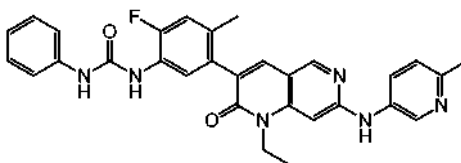
Una solución de 1-(5-(7-cloro-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea (0,35 g, 0,753 mmol) en dioxano (4 ml) y DMF (1 ml) se roció con Ar, se trató con N-t-butilcarbamato (0,441 g, 3,76 mmol), Cs₂CO₃ (0,368 g, 1,129 mmol), X-Phos (0,036 g, 0,075 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,034 g, 0,038 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con THF y el sólido se eliminó por filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. El residuo se suspendió en EtOAc/Hex 1:1, se sometió a sonicación y el sólido se recogió por filtración para dar como resultado terc-butil (3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)carbamato (205 mg, rendimiento del 50 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,10 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,15 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 6,95 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 5,28 (m, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 1,57 (d, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,49 (s, 9 H); EM (ESI) m/z: 546,2 [M+H]⁺.

Una solución de (3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)carbamato de terc-butilo (0,2 g, 0,367 mmol) en MeOH (3 ml) se trató con HCl en dioxano (4 M, 0,916 ml, 3,67 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con piridina (3 ml) y cloroforniato de isopropenilo (0,066 g, 0,550 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua, la mezcla se agitó durante varios minutos, se extrajo con THF al 20 %/EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. El residuo se trató con EtOAc al 30 %/Hex, se sometió a sonicación, y el sólido resultante se recogió por filtración para dar como resultado (3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)carbamato de prop-1-en-2-ilo (175 mg, rendimiento del 90 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,77 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,15 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 6,95 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 5,33 (m, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 1,96 (s, 3 H), 1,56 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); EM (ESI) m/z: 530,2 [M+H]⁺.

Una suspensión de (3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)carbamato de prop-1-en-2-ilo (0,1 g, 0,189 mmol) en dioxano (3 ml) se trató con clorhidrato de azetidina (0,071 g, 0,755 mmol) y 1-metilpirrolidina (0,129 g, 1,511 mmol) y se calentó a 70 °C durante 16 h, a continuación se enfrió a TA y se agitó durante 24 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Las fracciones se neutralizaron con solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para dar como resultado N-(3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)azetidina-1-carboxamida (43 mg, rendimiento del 43 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,34 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,14 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 6,95 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 5,35 (m, 1 H), 4,02 (t, J = 7,5 Hz, 4 H), 2,17 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); EM (ESI) m/z: 529,2 [M+H]⁺.

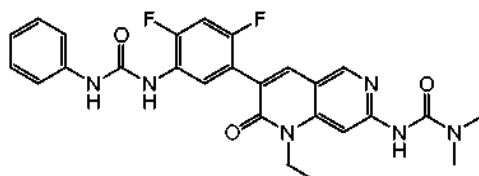


Ejemplo 110: Una suspensión de **Ejemplo A57** (0,15 g, 0,291 mmol) en THF (4 ml) se trató con clorhidrato de azetidina (0,109 g, 1,164 mmol) y 1-metilpirrolidina (0,248 g, 2,91 mmol) y se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Las fracciones se neutralizaron con solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para dar como resultado N-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)azetidina-1-carboxamida (53 mg, rendimiento del 35 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,37 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,15 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 6,95 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 4,17 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,02 (t, J = 7,5 Hz, 4 H), 2,17 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 515,2 [M+H]⁺.



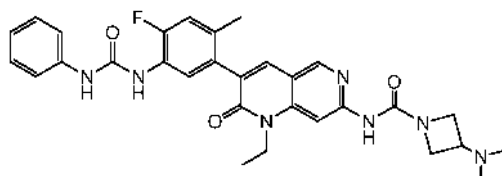
Ejemplo 111: Una mezcla de **Ejemplo A54** (222 mg, 0,492 mmol), Pd(OAc)₂ (6 mg, 0,026 mmol), Xantphos (31 mg, 0,053 mmol), K₂CO₃ (73 mg, 0,527 mmol) y 3-amino-6-metilpiridina (171 mg, 1,582 mmol) en dioxano (4 ml) se roció con Ar y se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc y solución saturada al 50 % de NaHCO₃ y el sólido se eliminó por filtración a través de tierra de diatomeas. Las capas del filtrado se separaron, la

capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/ H_2O con TFA al 0,1 %). Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO_3 y se agitó. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(5-(1-etil-7-((6-metilpiridin-3-il)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea (87 mg, rendimiento del 33 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,47 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,64 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,07 (dd, $J = 8,4, 2,7$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,41 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 2 H), 7,25 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,16 (t, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 4,16 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H); EM (ESI) m/z : 523,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

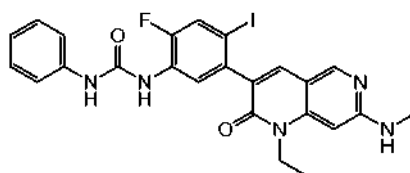


Ejemplo 112: Una mezcla de **Ejemplo A18** (400 mg, 1,191 mmol) y piridina (471 mg, 5,96 mmol) en THF (10 ml) se trató gota a gota con isocianato de fenilo (170 mg, 1,43 mmol) y se agitó a TA durante una noche. La mezcla se trató con EtOAc y solución saturada al 50 % de NaHCO_3 y se agitó durante 2 h. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 1-(5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea (211 mg, rendimiento del 38 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,07 (s a, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,64 (s a, 1 H), 8,22-8,15 (m, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,46-7,39 (m, 3 H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 6,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 4,27 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H); EM (ESI) m/z : 455,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Una mezcla de 1-(5-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea (211 mg, 0,464 mmol), Cs_2CO_3 (453 mg, 1,392 mmol), N,N-dimetilurea (204 mg, 2,319 mmol) y Xantphos (81 mg, 0,139 mmol) en dioxano (5 ml) se roció con Ar, se trató con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (64 mg, 0,070 mmol) y se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc, DMF y % solución saturada al 50 % de NaHCO_3 y el sólido se eliminó por filtración a través de tierra de diatomeas. Las capas del filtrado se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/ H_2O con TFA al 0,1 %). Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO_3 y se agitó. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 3-(3-(2,4-difluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea (47 mg, rendimiento del 33 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,21 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,17 (dd, $J = 9,1, 7,8$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J = 2,1$ Hz, 2 H), 7,45-7,38 (m, 3 H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 6,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 4,18 (c, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 2,97 (s, 6 H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (ESI) m/z : 507,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



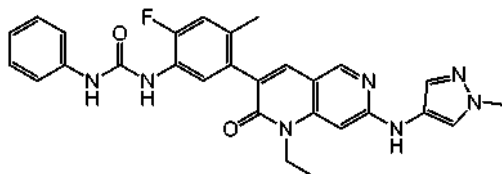
Ejemplo 113: Una suspensión de **Ejemplo A57** (0,210, 0,407 mmol) en MeCN (8 ml) se trató con diclorhidrato de N,N-dimetilazetidina-3-amina (0,300 g, 1,733 mmol) seguido de 1-metilpirrolidina (0,150 g, 1,762 mmol) y se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para dar como resultado 3-(dimetilamino)-N-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)azetidina-1-carboxamida (160 mg, rendimiento del 70 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,56 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,42 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 2 H), 7,24 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,14 (d, $J = 12,2$ Hz, 1 H), 6,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 4,21-3,91 (m, 6 H), 3,32 (m, 1 H), 2,73 (s, 6 H), 2,07 (s, 3 H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (ESI) m/z : 558,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Ejemplo 114: Una solución de **Ejemplo A39** (0,600, g 1,921 mmol) en dioxano (4 ml) y piridina (4 ml) se trató con yodo (1,463 g, 5,76 mmol) y se agitó a TA durante 2 días. La mezcla se trató con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, se agitó durante varios minutos y se extrajo con DCM (4x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , y se concentraron al vacío. El residuo se trató con MeOH y el sólido resultante

se recogió por filtración y se secó para dar como resultado 3-(5-amino-4-fluoro-2-yodofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (312 mg, rendimiento del 37 %). EM (ESI) m/z: 439,0 [M+H]⁺.

5 Una suspensión de 3-(5-amino-4-fluoro-2-yodofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (0,310 g, 0,707 mmol) en DCM (10 ml) se trató con isocianato de fenilo (0,100 g, 0,839 mmol) seguido de piridina (0,060 g, 0,759 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar como resultado 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-yodofenil)-3-fenilurea (120 mg, rendimiento del 29 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,26 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,05 (m, 2 H), 6,24 (s, 1 H), 4,14 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 558,1 [M+H]⁺.



15 **Ejemplo 115:** Una mezcla de **Ejemplo A54** (255 mg, 0,566 mmol), Pd(OAc)₂ (6,4 mg, 0,028 mmol), Xantphos (33 mg, 0,057 mmol), K₂CO₃ (117 mg, 0,848 mmol) y 4-amino-1-metilpirazol (60 mg, 0,622 mmol) en dioxano (4 ml) se roció con Ar y se calentó a 99 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con EtOAc y DMF y el sólido se eliminó por filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con TFA al 0,1 %). Los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida, el residuo acuoso se trató con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para dar como resultado 1-(5-(1-etil-7-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea (14 mg, rendimiento del 4 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,11 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,92-7,88 (m, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,08 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 4,07 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ESI) m/z: 512,2 [M+H]⁺.

Los siguientes ensayos demuestran que algunos compuestos de Fórmula la inhiben la quinasa c-KIT, y mutantes de la misma, en ensayos enzimáticos, y también inhiben la quinasa cKIT en líneas celulares.

Ensayo de la quinasa c-KIT

La actividad de la quinasa c-KIT (Seq ID n.º 1) se determinó siguiendo la producción de ADP desde la reacción de la quinasa mediante acoplamiento con el sistema piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa (por ejemplo, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). En este ensayo, la oxidación de NADH (medida por la disminución en la absorbancia a 340 nm) se vigiló continuamente de forma espectrofotométrica. La mezcla de reacción (100 µl) contenía c-KIT (restos cKit T544-V976, 6 nM, poliE4Y (1 mg/ml), MgCl₂ (10 mM), piruvato quinasa (4 unidades), lactato deshidrogenasa (0,7 unidades), fosfoenol piruvato (1 mM), y NADH (0,28 mM) en tampón Tris 90 mM que contiene octilglucósido al 0,2 % y DMSO al 1 %, a pH 7,5. Los compuestos de ensayo se incubaron con c-Kit (Seq ID n.º 1) y otros reactivos de reacción a 22 °C durante ~ 30 min antes de añadir ATP (200 µM) para iniciar la reacción. La absorción a 340 nm se vigiló continuamente durante 2 horas a 30 °C en Synergy 2 (BioTeK). La velocidad de reacción se calculó usando el marco temporal de 0 a 1 h. El porcentaje de inhibición se obtuvo por comparación de la velocidad de reacción con la de un control (es decir, sin compuesto experimental). Los valores de la CI₅₀ se calcularon a partir de una serie de valores de porcentaje de inhibición determinado a un intervalo de concentraciones de inhibidor utilizando rutinas informáticas tales como las implementadas en el paquete informático GraphPad Prism.

Secuencia de la proteína c-KIT (Seq ID n.º 1)

La construcción de proteína fue preparada por deCODE Biostructures usando procedimientos conocidos en la técnica. La construcción contenía restos T544-V976 de cKit, una etiqueta en el extremo N, una secuencia de fusión-GST y un sitio de escisión TEV.

```
MEHHHHHHHH EYMPMEMAPI LGYWKIKGLV QPTRLLLEYL EEKYEEHLYE
RDEGDKWRNK KFEGLGLEFPN LPYYIDGDVK LTQSMAIIRY IADKHNMLGG
CPKERAEISM LEGAVLDIRY GVSRIAYSKD FETLKVDFLS KLPPEMLKMF
DRLCHKTYLN GDHVTHPDFM LYDALDVVLY MDPMCLDAFP KLVCFKKRIE
AIPQIDKYLK SSKYIAWPLQ GWQATFGGGD HPPKSDLVPR HNQTSLYKKA
GSAAAVLEEN LYFQGTYYKL QKPMYEVQWK VVEEINGNNY VYIDPTQLPY
DHWKWFPRNR LSFQKTLGAG AFGKVVEATA YGLIKSDAAM TVAVKMLKPS
AHLTEREALM SELKVLSYLG NHMNIVNLLG ACTIGGPTLV ITEYCCYGDL
LNFLRRKRDS FICSKQEDHA EAALYKNLLH SKESSCSDST NEYMDMKPGV
SYVVPKADK RRSVRIGSYI ERDVTPAIME DDELALDLED LLSFSYQVAK
GMAFLASKNC IHRDLAARNI LLTHGRITKI CDFGLARDIK NDSNYVVKGN
ARLPVKWMAP ESIFNCVYTF ESDVWSYGIF LWELFSLGSS PYPGMPVDSK
FYKMIKEGFR MLSPEHAPAE MYDIMKTCWD ADPLKRPTFK QIVQLIEKQI
SESTNHIYSN LANCSPNRQK PVVDHSVRIN SVGSTASSSQ PLLVHDDV
```

Ensayo de la quinasa c-KIT V654A

- 5 La actividad de la quinasa c-KIT V654A (Seq ID n.º 2) se determinó siguiendo la producción de ADP desde la reacción de la quinasa mediante acoplamiento con el sistema piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa (por ejemplo, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). En este ensayo, la oxidación de NADH (medida por la disminución en la absorbancia a 340 nm) se vigiló continuamente de forma espectrofotométrica. La mezcla de reacción (100 µl) contenía c-Kit V654A (restos T544-V976 con fusión GST en el extremo N, 47 nM), poliE4Y (1 mg/ ml), MgCl₂ (10 mM), piruvato quinasa (4 unidades), lactato deshidrogenasa (0,7 unidades), fosfoenol piruvato (1 mM), y NADH (0,28 mM) y ATP (200 µM) en tampón Tris 90 mM que contiene octilglucósido al 0,2 % y DMSO al 1 %, a pH 7,5. La reacción de inhibición comenzó mezclando el compuesto experimental diluido en serie con la anterior mezcla de reacción. La absorción a 340 nm se vigiló continuamente durante 6 horas a 30 °C en un lector de 2 placas Synergy (BioTech). Las velocidades de reacción en un marco temporal de aproximadamente 3 a 5 horas se utilizaron para calcular los % de inhibición, a partir de los que se generaron los valores de la CI₅₀ usando GraphPad Prism.

Secuencia de la proteína c-KIT (V654A) (Seq ID n.º 2)

- 20 La construcción de proteína fue preparada por deCODE Biostructures usando procedimientos conocidos en la técnica. La construcción contenía restos T544-V976 de cKit, una etiqueta en el extremo N, una secuencia de fusión-GST y un sitio de escisión TEV. Esta construcción es idéntica a la Seq ID n.º 1 salvo por la mutación V654A.

```
MEHHHHHHHH EYMPMEMAPI LGYWKIKGLV QPTRLLLEYL EEKYEEHLYE
RDEGDKWRNK KFEGLGLEFPN LPYYIDGDVK LTQSMAIIRY IADKHNMLGG
CPKERAEISM LEGAVLDIRY GVSRIAYSKD FETLKVDFLS KLPPEMLKMF
DRLCHKTYLN GDHVTHPDFM LYDALDVVLY MDPMCLDAFP KLVCFKKRIE
AIPQIDKYLK SSKYIAWPLQ GWQATFGGGD HPPKSDLVPR HNQTSLYKKA
GSAAAVLEEN LYFQGTYYKL QKPMYEVQWK VVEEINGNNY VYIDPTQLPY
DHWKWFPRNR LSFQKTLGAG AFGKVVEATA YGLIKSDAAM TVAVKMLKPS
AHLTEREALM SELKVLSYLG NHMNIVNLLG ACTIGGPTLV ITEYCCYGDL
LNFLRRKRDS FICSKQEDHA EAALYKNLLH SKESSCSDST NEYMDMKPGV
SYVVPKADK RRSVRIGSYI ERDVTPAIME DDELALDLED LLSFSYQVAK
GMAFLASKNC IHRDLAARNI LLTHGRITKI CDFGLARDIK NDSNYVVKGN
ARLPVKWMAP ESIFNCVYTF ESDVWSYGIF LWELFSLGSS PYPGMPVDSK
FYKMIKEGFR MLSPEHAPAE MYDIMKTCWD ADPLKRPTFK QIVQLIEKQI
SESTNHIYSN LANCSPNRQK PVVDHSVRIN SVGSTASSSQ PLLVHDDV
```

25 Ensayo de la quinasa c-KIT D816H

El ensayo de quinasa para la quinasa D816H c-KIT (Seq ID n.º 3) se realizó usando las condiciones anteriormente descritas para el ensayo c-KIT V654A salvo que se usó 10 nM de c-KIT D816H.

30 Secuencia de la proteína c-KIT (D816H) (Seq ID n.º 3)

La construcción de proteína fue preparada por deCODE Biostructures usando procedimientos conocidos en la técnica. La construcción contenía restos T544-V976 de cKit, una etiqueta en el extremo N, una secuencia de fusión-

GST y un sitio de escisión TEV. Esta construcción es idéntica a la Seq ID no. 1 salvo por la mutación D816H.

```
MEHHHHHHHH EYMPMEMAPI LGYWKIKGLV QPTRLLLEYL EEKYEEHLYE
RDEGDKWRNK KFELGLEFPN LPYYIDGDVK LTQSMAIIRY IADKHNMLGG
CPKERAEISM LEGAVLDIRY GVSRIAYSKD FETLKVDFLS KLPPEMLKMF
DRLCHKTYLN GDHVTHPDFM LYDALDVVLY MDPMCLDAFP KLVCFKKRIE
AIPQIDKYLK SSKYIAWPLQ GWQATFGGGD HPPKSDLVPR HNQTSLYKKA
GSAAAVLEEN LYFQGTYKYL QKPMYEVQWK VVEEINGNNY VYIDPTQLPY
DHKWEFPRNR LSF GKTLGAG AFGKVVEATA YGLIKSDAAM TVAVKMLKPS
AHLTEREALM SELKVLSYLG NHMNIVNLLG ACTIGGPTLV ITEYCCYGDL
LNFLRRKRDS FICSKQEDHA EAALYKNLLH SKESSCSDST NEYMMDMKPGV
SYVVPTKADK RRSVRIGSYI ERDVTPAIME DDELALDLED LLSFSYQVAK
GMAFLASKNC IHRDLAARNI LLTHGRITKI CDFGLARHIK NDSNYVVKGN
ARLPVKWMAP ESIFNCVYTF ESDVWSYGIF LWELFSLGSS PYPGMPVDSK
FYKMIKEGFR MLSPEHAPAE MYDIMKTCWD ADPLKRPTFK QIVQLIEKQI
SESTNHIYSN LANCSNRQK PVVDHVRIN SVGSTASSSQ PLLVHDDV
```

5 Ensayo de la quinasa c-KIT D816V

La actividad de la quinasa c-KIT D816V (Seq ID n.º 4) se determinó siguiendo la producción de ADP desde la reacción de la quinasa mediante acoplamiento con el sistema piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa (por ejemplo, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). En este ensayo, la oxidación de NADH (medida por la disminución en la absorbancia a 340 nm) se vigiló continuamente de forma espectrofotométrica. La mezcla de reacción (100 µl) contenía c-KIT D816V (restos T544-V976 con fusión GST en el extremo N, 16 nM), poliE4Y (1 mg/ml), ATP (200 µM), MgCl₂ (10 mM), piruvato quinasa (4 unidades), lactato deshidrogenasa (0,7 unidades), fosfoenol piruvato (1 mM), NADH (0.28 mM) en tampón Tris 90 mM que contiene Triton-X100 al 0,001 % y DMSO al 1 %, a pH 7,5. La reacción de inhibición comenzó mezclando el compuesto experimental diluido en serie con la anterior mezcla de reacción. La absorción a 340 nm se vigiló continuamente durante 5 horas a 30 °C en un lector de 2 placas Synergy (BioTech). Las velocidades de reacción en un marco temporal de aproximadamente 3 a 4 horas se utilizaron para calcular los % de inhibición, a partir de los que se generan los valores de la CI₅₀ usando GraphPad Prism.

Secuencia de la proteína c-KIT (D816V) (Seq ID n.º 4)

La construcción de proteína fue preparada por deCODE Biostructures usando procedimientos conocidos en la técnica. La construcción contenía restos T544-V976 de cKit, una etiqueta en el extremo N, una secuencia de fusión-GST y un sitio de escisión TEV. Esta construcción es idéntica a la Seq ID no. 1 salvo por la mutación D816V.

```
MEHHHHHHHH EYMPMEMAPI LGYWKIKGLV QPTRLLLEYL EEKYEEHLYE
RDEGDKWRNK KFELGLEFPN LPYYIDGDVK LTQSMAIIRY IADKHNMLGG
CPKERAEISM LEGAVLDIRY GVSRIAYSKD FETLKVDFLS KLPPEMLKMF
DRLCHKTYLN GDHVTHPDFM LYDALDVVLY MDPMCLDAFP KLVCFKKRIE
AIPQIDKYLK SSKYIAWPLQ GWQATFGGGD HPPKSDLVPR HNQTSLYKKA
GSAAAVLEEN LYFQGTYKYL QKPMYEVQWK VVEEINGNNY VYIDPTQLPY
DHKWEFPRNR LSF GKTLGAG AFGKVVEATA YGLIKSDAAM TVAVKMLKPS
AHLTEREALM SELKVLSYLG NHMNIVNLLG ACTIGGPTLV ITEYCCYGDL
LNFLRRKRDS FICSKQEDHA EAALYKNLLH SKESSCSDST NEYMMDMKPGV
SYVVPTKADK RRSVRIGSYI ERDVTPAIME DDELALDLED LLSFSYQVAK
GMAFLASKNC IHRDLAARNI LLTHGRITKI CDFGLARVIK NDSNYVVKGN
ARLPVKWMAP ESIFNCVYTF ESDVWSYGIF LWELFSLGSS PYPGMPVDSK
FYKMIKEGFR MLSPEHAPAE MYDIMKTCWD ADPLKRPTFK QIVQLIEKQI
SESTNHIYSN LANCSNRQK PVVDHVRIN SVGSTASSSQ PLLVHDDV
```

Ensayo de la quinasa c-KIT-VVDV

c-KIT-VVDV es un mutante de c-KIT con delección de V559 y V560 y mutación D816V. El ensayo de quinasa para la quinasa c-KIT VVDV (Seq ID n.º 5) se realizó usando las condiciones anteriormente descritas para el ensayo KIT-D816V salvo que se usó 16 nM de c-KIT-VVDV.

Secuencia de la proteína c-KIT VVDV (Seq ID n.º 5)

La construcción de proteína fue preparada por deCODE Biostructures usando procedimientos conocidos en la técnica. Esta construcción contiene los restos T544-V976 de cKit (salvo por la mutación D816V y la delección de los restos V559 y V560), una etiqueta en el extremo N, una secuencia de fusión-GST y un sitio de escisión TEV. Esta construcción es idéntica a la Seq ID no. 1 salvo por la mutación D816_V y la delección de los restos V559 y V560.

```
MEHHHHHHHHH EYMPMEMAPI LGYWKIKGLV QPTRLLLEYL EEKYEEHLYE
RDEGDKWRNK KFEGLGLEFPN LPYYIDGDVK LTQSMAIIRY IADKHNMLGG
CPKERAEISM LEGAVLDIRY GVSRIAYSKD FETLKVDFLS KLPPEMLKMF
DRLCHKTYLN GDHVTHPDFM LYDALDVVLY MDPMCLDAFP KLVCFKKRIE
AIPQIDKYLK SSKYIAWPLQ GWQATFGGGD HPPKSDLVPR HNQTSLYKKA
GSAAAVLEEN LYFQGTYKYL QKPMYEVQWK EEINGNNYVY IDPTQLPYDH
KWEFPRNRLS FGKTLGAGAF GKVVEATAYG LIKSDAAMTV AVKMLKPSAH
LTEREALMSE LKVLVSYLGNH MNIVNLLGAC TIGGPTLVIT EYCCYGDLLN
```

```
FLRRKRDSFI CSKQEDHAEA ALYKNLLHSHK ESSCSDSTNE YMDMKPGVSY
VVPTKADKRR SVRIGSYIER DVTPAIMEED ELALDLEDLL SFSYQVAKGM
AFLASKNCIH RDLAARNILL THGRITKICD FGLARVIKND SNYVVKGAR
LPVKWMAPE IFNCVYTFES DVWSYGIPLW ELFSLGSSPY PGMPVDSKPY
KMIKEGFRML SPEHAPAEMY DIMKTCWDAD PLKRPTFKQI VQLIEKQISE
STNHIYSNLA NCSPNRQKPV VDHSVRINSV GSTASSSQPL LVHDDV
```

Ensayo de la quinasa c-KIT T670I

10 El ensayo de quinasa para la quinasa c-KIT T670I (Seq ID n.º 6) se realizó usando las condiciones anteriormente descritas para el ensayo KIT-D816V salvo que se usó 25 nM de KIT T670I en el ensayo.

Secuencia de la proteína c-KIT-T670I (Seq ID n.º 6)

15 La construcción de proteína fue preparada por deCODE Biostructures usando procedimientos conocidos en la técnica. La construcción contenía restos T544-V976 de cKit, una etiqueta en el extremo N, una secuencia de fusión-GST y un sitio de escisión TEV. Esta construcción es idéntica a la Seq ID no. 1 salvo por la mutación T670I.

```
MEHHHHHHHHH EYMPMEMAPI LGYWKIKGLV QPTRLLLEYL EEKYEEHLYE
RDEGDKWRNK KFEGLGLEFPN LPYYIDGDVK LTQSMAIIRY IADKHNMLGG
CPKERAEISM LEGAVLDIRY GVSRIAYSKD FETLKVDFLS KLPPEMLKMF
DRLCHKTYLN GDHVTHPDFM LYDALDVVLY MDPMCLDAFP KLVCFKKRIE
AIPQIDKYLK SSKYIAWPLQ GWQATFGGGD HPPKSDLVPR HNQTSLYKKA
GSAAAVLEEN LYFQGTYKYL QKPMYEVQWK VVEEINGNNY VYIDPTQLPY
DHKWEFPRNR LSFGLGAGAF AFGKVEATA YGLIKSDAAM TVAVKMLKPS
AHLTEREALM SELKVLVSYLGNH MNIVNLLGACTIGGPTLV IIEYCCYGDLL
LNFLRRKRDS FICSKQEDHA EAALYKNLLH SKESSCSDST NEYMDMKPGV
SYVVPTKADK RRSVRIGSYI ERDVTPAIME DDELALDLED LLSFSYQVAK
GMAFLASKNC IHRDLAARNI LLTHGRITKI CDFGLARDIK NDSNYVVKGN
ARLPVKWMAP ESIFNCVYTF ESDVWSYGIPLWELFSLGSS PYPGMPVDSK
FYKMIKEGFR MLSPEHAPAE MYDIMKTCWD ADPLKRPTFK QIVQLIEKQI
20 SESTNHIYSN LANCSNRQK PVVDHSVRIN SVGSTASSSQ PLLVHDDV
```

Usando los protocolos enzimáticos anteriormente descritos, se muestra que los compuestos de Fórmula la son inhibidores en los ensayos que miden la actividad quinasa de la quinasa KIT, quinasa KIT V654A, quinasa KIT D816H, quinasa KIT D816V, un mutante de la quinasa KIT que contiene delecciones V559+V560 además de una mutación D816V (KIT-VVDV), y la quinasa KIT T670I, como se indica a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1. Actividad de los compuestos de Fórmula la en ensayos enzimáticos de la quinasa KIT y formas mutantes de la quinasa KIT.

Ej. n.º	KIT (nat)	KIT-V654A	KIT-D816H	KIT-D816V	KIT-VVDV	KIT-T670I
1	++++	NA	+++	+++	+++	++++
2	NA	NA	NA	++	++	++++
3	++++	++++	++++	+++	++++	+++
4	++++	++++	++++	+++	++++	+++
5	NA	NA	NA	++	++	NA
6	++++	+++	+++	+++	++++	++++
7	NA	NA	NA	+++	+++	+++
8	NA	NA	NA	+++	++	+++
9	++++	NA	NA	+++	+++	+++
10	NA	NA	NA	+++	+++	+++
11	NA	NA	NA	+	NA	NA
12	NA	NA	NA	+	++	NA
13	NA	NA	NA	+++	++++	+++
14	NA	NA	NA	+++	+++	++++
15	++++	++++	+++	+++	+++	+++
16	++++	++++	+++	+++	+++	+++
17	NA	NA	NA	+++	++	NA
18	++++	NA	NA	++	+++	+++
19	++++	NA	NA	++++	+++	NA
20	++++	+++	++++	++++	++++	++++
21	++++	++++	++++	+++	++++	++++
22	++++	+++	+++	++++	++++	++
23	++++	++++	+++	+++	+++	+++
24	++++	++++	++++	++++	++++	++++
25	++++	++++	+++	+++	++++	++++
26	+++	NA	NA	+	+	NA
27	++++	+++	+++	+++	+++	+++
28	+++	++++	+++	+++	+++	+++
29	+++	NA	NA	++	NA	++
30	++++	+++	++	+++	+++	+++
31	++++	++++	++++	+++	++++	+++
32	++++	+++	++++	++++	++++	+++
33	++++	++++	+++	+++	++	++
34	++++	+++	+++	+++	NA	+++

(continuación)

Ej. n.º	KIT (nat)	KIT-V654A	KIT-D816H	KIT-D816V	KIT-VVDV	KIT-T670I
35	++++	+++	+++	+++	NA	++
36	++++	+++	+++	+++	+++	++
37	++++	+++	+++	+++	NA	++
38	++++	NA	+++	+++	NA	++
39	++++	NA	NA	+++	NA	+++
40	++++	+++	+++	+++	++	++
41	++++	+++	++++	+++	NA	+
42	+++	NA	NA	+++	NA	++
43	+++	NA	NA	++	NA	++
44	++++	+++	++++	+++	+++	+++
45	++++	+++	+++	+++	+	+++
46	+++	NA	NA	++	NA	+
47	++++	NA	NA	+++	NA	+
48	+++	NA	NA	++	NA	+
49	+++	NA	NA	++	NA	++
50	++++	+++	+++	+++	++	+++
51	+++	+++	NA	++	++	+
52	++++	NA	++	NA	NA	NA
53	++++	+++	NA	++++	++++	+++
54	++++	+++	++++	++++	++++	+++
55	+++	+++	++++	+++	+++	+++
56	++++	NA	NA	+++	NA	++
57	++++	+++	+++	++	NA	++++
58	++++	++++	++++	+++	NA	+++
59	+++	+++	+++	+++	+++	+++
60	++++	+++	+++	+++	+++	++
61	++++	+++	++	+++	++++	++++
62	++++	NA	NA	++	NA	++++
63	++++	++++	NA	+++	NA	+++
64	+++	NA	NA	++	NA	++
65	++++	NA	NA	+++	NA	+++
66	++++	NA	NA	+++	NA	+++
67	+++	+++	++++	++++	NA	++++
68	++++	+++	NA	+++	NA	+++
69	+++	+++	NA	++	NA	+++
70	++++	+++	+++	++++	++++	++++

(continuación)

Ej. n.º	KIT (nat)	KIT-V654A	KIT-D816H	KIT-D816V	KIT-VVDV	KIT-T670I
71	+++	+++	NA	++	NA	+++
72	++++	++	NA	+++	NA	++++
73	+++	+++	+++	++++	++++	+++
74	++++	NA	NA	++++	NA	+++
75	++++	NA	++	++	NA	+++
76	++++	NA	NA	+++	NA	++
77	++++	+++	+++	++++	NA	++
78	++++	NA	NA	+++	NA	+++
79	++++	++	+++	++	+	+++
80	++++	NA	++++	+++	NA	+++
81	++++	+++	++++	+++	NA	+++
82	+++	NA	NA	++	NA	++
83	++++	NA	NA	++	NA	++
84	++++	++	+++	+++	NA	+++
85	+++	NA	NA	+++	NA	++
86	++++	+++	NA	++++	NA	+++
87	++++	++	+++	++	NA	+++
88	++++	+++	+++	++	NA	+++
89	+++	++	+++	++	NA	+++
90	++++	NA	+++	+	NA	+++
91	++++	+++	+++	+++	NA	+++
92	++++	++++	+++	+++	NA	+++
93	+++	++	+++	++	NA	+++
94	++++	NA	NA	+	NA	+++
95	++++	NA	NA	++	NA	+++
96	++++	+++	+++	+++	NA	+++
97	++++	NA	+++	+	NA	+++
98	+++	+++	+++	++++	NA	+++
99	++++	+++	+++	++++	NA	+++
100	+++	++	++	++	NA	++
101	+++	+++	+++	+++	NA	+++
102	++++	+++	+++	+++	NA	+++
103	+++	+++	+++	++++	NA	+++
104	+++	++	+++	+++	NA	+++
105	+++	+++	+++	+++	NA	+++
106	+++	+++	++++	+++	NA	+++
107	+++	NA	NA	+	NA	+++

(continuación)

Ej. n.º	KIT (nat)	KIT-V654A	KIT-D816H	KIT-D816V	KIT-VVDV	KIT-T670I
108	+++	++	+++	+++	NA	+++
109	+++	+++	+++	+++	NA	+++
110	+++	+++	+++	+++	NA	+++
111	+++	NA	NA	+++	NA	++
112	++++	NA	++++	+++	NA	++++
113	+++	++	++++	+++	NA	+++
114	+++	NA	NA	++	NA	+
115	++++	+++	++++	++++	NA	+++

NA: No analizado; +: $Cl_{50} > 1 \text{ uM}$; ++: $0,1 \text{ uM} < Cl_{50} \leq 1 \text{ uM}$; +++: $0,01 \text{ uM} < Cl_{50} \leq 0,1 \text{ uM}$; ++++: $Cl_{50} \leq 0,01 \text{ uM}$

Cultivo de células GIST

5 GIST48, Las células GIST430, y GIST882 se obtuvieron de J. Fletcher (Brigham and Women's Hospital, Boston, MA). Los linfocitos GIST T1 se obtuvieron B. Rubin (Clevely Clinic, Cleveland, OH) y el Profesor Takahiro Taguchi (Kochi Medical School, Nankoku, Kochi, Japón). Resumiendo, las células GIST48 y GIST 882 se hicieron crecer en medio RPMI 1640 suplementado con suero de feto bovino al 15 % caracterizado (Invitrogen, Carlsbad, CA), 1 unidad/ml de penicilina G, 1 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomina, y 0,29 mg/ml de L-glutamina a 37 °C, CO₂ al 5 % y 95 % de humedad. las células GIST430 se hicieron crecer en medio F10 de Ham suplementado con suero de feto bovino al 15 % caracterizado (Invitrogen, Carlsbad, CA), 30 mg/l de extracto de pituitaria bovina (BD Biosciences, San José, CA), 0,5 % de extensor de suero Mito+ (BD Biosciences, San José, CA), 1 unidad/ml de penicilina G, 1 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomina, y 0,29 mg/ml de L-glutamina a 37 °C, CO₂ al 5 %, 95 % de humedad. Los linfocitos T1 GIST se hicieron crecer en medio DMEM suplementado con suero de feto bovino al 10 % caracterizado (Invitrogen, Carlsbad, CA), 1 unidad/ml de penicilina G, 1 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomina, y 0,29 mg/ml de L-glutamina a 37 °C, CO₂ al 5 % y 95 % de humedad. Las células se dejaron expandir hasta alcanzar 70-95 % de confluencia, momento en que se subcultivaron o se recogieron para su uso en ensayo.

Transferencia Western de GIST48 KIT

20 Se añadieron doscientas cincuenta células por pocillo a una placa de cultivo de tejidos de 24 pocillos. A continuación, las células se incubaron durante una noche a 37 °C, CO₂ al 5 %, 95 % de humedad. El medio se aspiró, las células se lavaron con PBS, y se añadió medio RPMI1640 exento de suero. Se añadió una dilución en serie del compuesto experimental a las placas, y las placas se incubaron durante 4 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %, 95 % de humedad. Las células se lavaron con PBS, después se lisaron. Los lisados celulares se separaron mediante SDS-PAGE y se transfirieron a PVDF. Se detectó fosfo-KIT (Tyr719) usando un anticuerpo de Cell Signaling Technology (Beverly, MA), ECL junto con el reactivo de detección (GE Healthcare, Piscataway, NJ) y un fosforimager de Molecular Devices Storm 840 en modo fluorescencia. Las trasferencias se arrastraron y se sondearon para determinar KIT total usando un anticuerpo de Santa Cruz Biotech (Santa Cruz, CA). Los valores de la Cl_{50} se calcularon usando el programa informático Prism (Graphpad, San Diego, CA).

Transferencia Western de GIST430 KIT

35 Se añadieron ciento cincuenta células por pocillo a una placa de cultivo de tejidos de 24 pocillos. A continuación, las células se incubaron durante una noche a 37 °C, CO₂ al 5 %, 95 % de humedad. El medio se aspiró, las células se lavaron con PBS, y se añadió medio F10 de Ham exento de suero. Se añadió una dilución en serie del compuesto experimental a las placas, y las placas se incubaron durante 4 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %, 95 % de humedad. Las células se lavaron con PBS, después se lisaron. Los lisados celulares se separaron mediante SDS-PAGE y se transfirieron a PVDF. Se detectó fosfo-KIT (Tyr719) usando un anticuerpo de Cell Signaling Technology (Beverly, MA), ECL junto con el reactivo de detección (GE Healthcare, Piscataway, NJ) y un fosforimager de Molecular Devices Storm 840 en modo fluorescencia. Las trasferencias se arrastraron y se sondearon para determinar KIT total usando un anticuerpo de Santa Cruz Biotech (Santa Cruz, CA). Los valores de la Cl_{50} se calcularon usando el programa informático Prism (Graphpad, San Diego, CA).

Ensayo de proliferación de células GIST 430

45 Una dilución en serie del compuesto experimental se dispuso en una placa de 384 pocillos de fondo transparente de color negro (Corning, Corning, NY). Se añadieron mil quinientas células por pocillo a 50 μl de medio de cultivo

completo. Las placas se incubaron durante 115 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %, 95 % de humedad. Al final del periodo de incubación, 10 µl de una solución de resazurina 440 µM de (Sigma, St. Louis, MO) en PBS se añadió a cada pocillo y se incubó durante 5 horas más a 37 °C, CO₂ al 5 %, 95 % de humedad. Las placas se leyeron en un lector Synergy2 (Biotek, Winooski, VT) usando una excitación de 540 nM y una emisión de 600 nM. Los datos se analizaron utilizando el programa informático Prism (Graphpad, San Diego, CA) para calcular los valores de CI₅₀.

Transferencia Western de GIST882 KIT

Se añadieron doscientas cincuenta células por pocillo a una placa de cultivo de tejidos de 24 pocillos. A continuación, las células se incubaron durante una noche a 37 °C, CO₂ al 5 %, 95 % de humedad. El medio se aspiró, las células se lavaron con PBS, y se añadió medio RPMI1640 exento de suero. Se añadió una dilución en serie del compuesto experimental a las placas, y las placas se incubaron durante 4 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %, 95 % de humedad. Las células se lavaron con PBS, después se lisaron. Los lisados celulares se separaron mediante SDS-PAGE y se transfirieron a PVDF. Se detectó fosfo-KIT (Tyr719) usando un anticuerpo de Cell Signaling Technology (Beverly, MA), ECL junto con el reactivo de detección (GE Healthcare, Piscataway, NJ) y un fosforimager de Molecular Devices Storm 840 en modo fluorescencia. Las transferencias se arrastraron y se sondearon para determinar KIT total usando un anticuerpo de Santa Cruz Biotech (Santa Cruz, CA). Los valores de la CI₅₀ se calcularon usando el programa informático Prism (Graphpad, San Diego, CA).

Transferencia Western de GIST T1 KIT

Se añadieron ciento veinticinco células por pocillo a una placa de cultivo de tejidos de 24 pocillos. A continuación, las células se incubaron durante una noche a 37 °C, CO₂ al 5 %, 95 % de humedad. El medio se aspiró, las células se lavaron con PBS, y se añadió medio DMEM exento de suero. Se añadió una dilución en serie del compuesto experimental a las placas, y las placas se incubaron durante 4 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %, 95 % de humedad. Las células se lavaron con PBS, después se lisaron. Los lisados celulares se separaron mediante SDS-PAGE y se transfirieron a PVDF. Se detectó fosfo-KIT (Tyr719) usando un anticuerpo de Cell Signaling Technology (Beverly, MA), ECL junto con el reactivo de detección (GE Healthcare, Piscataway, NJ) y un fosforimager de Molecular Devices Storm 840 en modo fluorescencia. Las transferencias se arrastraron y se sondearon para determinar KIT total usando un anticuerpo de Santa Cruz Biotech (Santa Cruz, CA). Los valores de la CI₅₀ se calcularon usando el programa informático Prism (Graphpad, San Diego, CA).

Ensayo de proliferación de linfocitos T1 GIST

Una dilución en serie del compuesto experimental se dispensó en una placa de 384 pocillos de fondo transparente de color negro (Corning, Corning, NY). Se añadieron mil doscientos cincuenta células por pocillo a 50 µl de medio de cultivo completo. Las placas se incubaron durante 68 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %, 95 % de humedad. Al final del periodo de incubación, 10 µl de una solución de resazurina 440 µM de (Sigma, St. Louis, MO) en PBS se añadió a cada pocillo y se incubó durante 4 horas más a 37 °C, CO₂ al 5 %, 95 % de humedad. Las placas se leyeron en un lector Synergy2 (Biotek, Winooski, VT) usando una excitación de 540 nM y una emisión de 600 nM. Los datos se analizaron utilizando el programa informático Prism (Graphpad, San Diego, CA) para calcular los valores de CI₅₀.

En los ensayos celulares anteriormente descritos, los compuestos de fórmula la demostraron suprimir niveles de fosfo-KIT (autofosforilación) en una o más líneas de células GIST mediante análisis por transferencia Western, tal como se indica en la Tabla 2. De manera adicional o alternativa, los compuestos de fórmula la mostraron efectos antiproliferativos en líneas de células GIST, tal como se mide por reducción de la proliferación celular en la Tabla 2.

Tabla 2. Efectos inhibidores de los compuestos de fórmula la versus las líneas de células GIST

Ej. n.º	supresión de pKIT según análisis de transferencia Western				Proliferación celular	
	GIST430	GIST48	GIST T1	GIST 882	GIST430	GIST T1
1	++++	+++	NA	++	NA	NA
3	+++	++	++++	+++	+++	++++
4	+++	+++	NA	++++	NA	++++
6	++++	++++	+++	+++	NA	+++
14	+++	++++	NA	++++	NA	NA
15	+++	+++	NA	+++	NA	NA

(continuación)

Ej. n.º	supresión de pKIT según análisis de transferencia Western				Proliferación celular	
	GIST430	GIST48	GIST T1	GIST 882	GIST430	GIST T1
16	++	++	NA	+++	NA	NA
17	+++	+++	NA	NA	NA	NA
20	+++	++	++++	+++	NA	NA
21	++++	+++	++++	+++	NA	++++
22	+++	+++	++++	+++	NA	++++
23	+++	++	++++	+++	+++	++++
24	++++	+++	++++	+++	NA	++++
25	+++	+++	NA	+++	NA	++++
27	+++	+++	NA	++	++	NA
28	+++	++	++++	+++	NA	+++
30	+++	++	++++	NA	NA	NA
31	++++	+++	++++	++	+++	++++
32	++++	++++	++++	+++	+++	++++
33	+++	NA	NA	NA	NA	NA
36	++	++	NA	NA	NA	NA
38	+++	+	NA	NA	+++	++++
39	NA	NA	NA	NA	+++	NA
40	NA	NA	NA	NA	++	++++
41	+++	++	NA	NA	NA	NA
44	++++	+++	++++	+++	+++	++++
50	++++	++	++++	+++	NA	+++
51	+++	++	NA	+++	NA	++++
53	++++	++	NA	+++	NA	++++
54	+++	+++	++++	+++	NA	++++
55	+++	+	NA	+++	NA	++++
57	+++	++	++++	++	NA	++++
58	+++	++	NA	++	NA	++++
59	+++	+++	++++	+++	NA	+++
60	+++	+	NA	NA	NA	+++
61	+++	+	NA	NA	NA	++++
63	+++	++	NA	NA	NA	++++
66	+++	++	NA	NA	NA	++++
67	++++	++++	NA	+++	NA	++++
68	+++	++	NA	NA	NA	++++
70	++++	+++	++++	+++	NA	++++

(continuación)

Ej. n.º	supresión de pKIT según análisis de transferencia Western				Proliferación celular	
	GIST430	GIST48	GIST T1	GIST 882	GIST430	GIST T1
73	+++	+++	NA	+++	NA	+++
77	+++	+++	NA	+++	NA	++++
79	+++	+++	NA	+	NA	++++
81	+++	+++	NA	+++	NA	++++
84	+++	+++	NA	+++	NA	NA
86	+++	++++	NA	++++	NA	++++
87	++	+++	NA	++	NA	+++
88	+++	+++	++++	++	NA	++++
92	NA	NA	NA	NA	NA	++++
93	NA	NA	NA	NA	NA	+++
95	NA	NA	NA	NA	NA	++++
96	NA	NA	NA	NA	NA	++++
97	NA	NA	NA	NA	NA	++++
98	NA	NA	NA	NA	NA	++++
99	NA	NA	NA	NA	NA	++++
100	NA	NA	NA	NA	NA	+++
101	+++	+	NA	++	NA	++++
102	+++	+++	NA	NA	NA	++++
103	NA	NA	NA	NA	NA	+++
104	NA	NA	NA	NA	NA	+++
105	NA	NA	NA	NA	NA	++++
106	NA	NA	NA	NA	NA	++++
107	NA	NA	NA	NA	NA	+++
108	+++	++	NA	NA	NA	NA
109	NA	+++	NA	NA	NA	NA
110	NA	++++	NA	NA	NA	NA

NA: No analizado; +: $Cl_{50} > 1 \mu\text{M}$; ++: $0,1 \mu\text{M} < Cl_{50} \leq 1 \mu\text{M}$; +++: $0,01 \mu\text{M} < Cl_{50} \leq 0,1 \mu\text{M}$; ++++: $Cl_{50} \leq 0,01 \mu\text{M}$

Cultivo de células CHO K1

- Las células CHO K1 (n.º de catálogo CCL-61) se obtuvieron de la American Type Culture Collection, Manassas, VA.
- 5 Resumiendo, las células se hicieron crecer en medio RPMI 1640 suplementado con suero de feto bovino al 10 % caracterizado y solución al 1 % de penicilina-estreptomicina-L-glutamina (Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37 grados centígrados, 5 % CO₂, 95 % HR. Las células se dejaron expandir hasta alcanzar 70-95 % de confluencia, momento en que se subcultivaron o se recogieron para su uso en ensayo.
- 10 **ELISA CHO K1 fosfo-KIT**
- Cuarenta mil células en RPMI 1640 suplementado con suero de feto bovino al 10 % caracterizado y aminoácidos no esenciales MEM al 1 % (Invitrogen, Carlsbad, CA) se añadieron a cada pocillo de una placa de cultivo de tejidos de 24 pocillos tratada (Nunc, Rochester, NY). A continuación, las células se incubaron durante una noche a 37 °C, 5 %
- 15 CO₂, 95 % HR. El vector de expresión pcDNA3.2 V5 DEST de calidad transfección que contenía la variante de KIT,

Reactivo Lipofectamina LTX, y reactivo PLUS (Invitrogen, Carlsbad, CA) se diluyeron en medio Opti-MEM® I (Invitrogen, Carlsbad, CA). El tubo se incubó a temperatura ambiente para permitir la formación de complejos ADN-Lipofectamina LTX. El complejo ADN-Lipofectamina LTX se añadió directamente a cada pocillo y se mezcló suavemente. Dieciocho horas después de la transfección, el medio se sustituyó por medio RPMI exento de suero. Se añadió una dilución en serie del compuesto experimental, y las placas se incubaron durante 4 horas a 37 °C, 5 % CO₂, 95 % HR. Se prepararon los lisados celulares, a continuación se midió fosfo-c-KIT (Tyr719) usando un kit ELISA fosfo-c-KIT humano (Cell Signaling, Beverly, MA). Los datos se analizaron utilizando el programa informático Prism (Graphpad, San Diego, CA) para calcular los valores de CI₅₀.

10 Construcciones de ADN plásmido (vector de expresión pcDNA 3.2 V5 DEST)

KIT de duplicación AY502/N882K

KIT de duplicación AY502/D820E

15

KIT de duplicación AY502/D816G

KIT de duplicación AY502/D820G

20

KIT de duplicación AY502/N822Y

KIT de duplicación AY502/N822H

Delección WKV557-559/inserción C557/D820Y

25

Delección WKV557-559/inserción C557/D820A

V560D/N822K

30

V560D/Y823D

Western CHO K1 fosfo-KIT

Cien células en RPMI 1640 suplementado con suero de feto bovino al 10 % caracterizado y aminoácidos no esenciales MEM al 1 % (Invitrogen, Carlsbad, CA) se añadieron a cada pocillo de una placa de cultivo de tejidos de 24 pocillos tratada (Nunc, Rochester, NY). A continuación, las células se incubaron durante una noche a 37 °C, 5 % CO₂, 95 % HR. El vector de expresión pcDNA3.2 V5 DEST de calidad transfección que contenía la variante de KIT y reactivo Lipofectamina LTX (Invitrogen, Carlsbad, CA) se diluyeron en medio Opti-MEM® I (Invitrogen, Carlsbad, CA). El tubo se incubó a temperatura ambiente para permitir la formación de complejos ADN-Lipofectamina LTX. El complejo ADN-Lipofectamina LTX se añadió directamente a cada pocillo y se mezcló suavemente. Dieciocho horas después de la transfección, el medio se sustituyó por medio RPMI exento de suero. Se añadió una dilución en serie del compuesto experimental, y las placas se incubaron durante 4 horas a 37 °C, 5 % CO₂, 95 % HR. Las células se lavaron con PBS, después se lisaron. Los lisados celulares se separaron mediante SDS-PAGE y se transfirieron a PVDF. Se detectó fosfo-KIT (Tyr719) usando un anticuerpo de Cell Signaling Technology (Beverly, MA), ECL junto con el reactivo de detección (GE Healthcare, Piscataway, NJ) y un fosforimager de Molecular Devices Storm 840 en modo fluorescencia. Las transferencias se arrastraron y se sondearon para determinar KIT total usando un anticuerpo de Santa Cruz Biotech (Santa Cruz, CA). Los valores de la CI₅₀ se calcularon usando el programa informático Prism (Graphpad, San Diego, CA).

50 Construcciones de ADN plásmido (vector de expresión pcDNA 3.2 V5 DEST)

D816V KIT

D820A KIT

55

delección VV559-560/D816V KIT

GIST muy frecuentemente se volvió resistente a Gleevec® (imatinib) y las terapias con moléculas pequeñas, dirigidas molecularmente para dirigirse a las mutaciones secundarias de c-KIT permanecen elusivas. Los pacientes de GIST con recidiva después de tratamiento con Gleevec® (imatinib) o Sutent® (sunitinib) tienen la enfermedad aún impulsada por mutaciones en c-KIT. Estas mutaciones secundarias se producen en los mismos alelos que la mutación primaria de la región JF, y representan por tanto formas de c-KIT incluso más agresivamente activadas que la mutación primaria original. Los ensayos con células CHO K1 anteriormente descritos demostraron que algunos compuestos de la presente invención inhiben muchas formas mutantes de la quinasa cKIT que se han detectado en pacientes de GIST que adquirieron resistencia al tratamiento con imatinib o sunitinib (Tabla 3).

65

Tabla 3. Actividad de compuestos contra las mutaciones primarias o secundarias del exón 17 de KIT en células CHO K1 transfectadas transitoriamente

Mutaciones del dominio de la quinasa KIT (primarias/secundarias)	Compuesto				
	Imatinib	Sunitinib	Ej. 23	Ej. 31	Ej. 59
D816V	+	+	+	++	++++
D820A	+	+	+++	+++	+++
Delección VV559-560 / D816V	+	+	++	++	+++
V560D / N822K	+	+	+++	+++	++++
V560D / Y823D	+	++	++++	+++	++++
Duplicación AY502 / D816G	+	NA	+++	+++	NA
Duplicación AY502 / D820E	+	NA	NA	+++	NA
Duplicación AY502 / D820G	+	NA	NA	+++	NA
Duplicación AY502 / N822H	+	NA	NA	+++	NA
Duplicación AY502 / N822K	+	NA	NA	+++	NA
Duplicación AY502 / N822Y	+	NA	NA	+++	NA
Delección WKV557-559; Inserción C557 / D820A	+	+	+++	++++	++++
Delección WKV557-559; Inserción C557 / D820Y	+	NA	NA	++++	NA

NA: No analizado; +: $Cl_{50} > 1 \mu M$; ++: $0,1 \mu M < Cl_{50} \leq 1 \mu M$; +++: $0,01 \mu M < Cl_{50} \leq 0,1 \mu M$; ++++: $Cl_{50} \leq 0,01 \mu M$

- 5 Los compuestos descritos en la presente invención útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por la quinasa c-KIT están estructuralmente relacionados con los compuestos anteriormente descritos en el documento WO 2008/034008 como inhibidores de la ruta RAF-MEK-ERK, más específicamente como inhibidores de las quinazas RAF. El uso de los compuestos del documento WO 2008/034008 como inhibidores de la quinasa c-KIT, sin embargo, no era esperado y, por lo tanto, no se contempla en el documento WO 2008/034008. Por lo tanto, la capacidad no anticipada de los compuestos para inhibir c-KIT y, de forma más importante, las formas mutantes oncológicas de la quinasa c-KIT descritas en el presente documento, constituye una invención novedosa. Además, no es evidente que los inhibidores de las quinazas RAF pudieran también inhibir fuertemente la quinasa LIM c-KIT, como ponen de manifiesto los datos siguientes que ilustran el perfil inhibitor de la quinasa diferencial de los inhibidores de cKIT comercializados imatinib® y sunitinib® y el inhibidor BRAF comercializado vemurafenib®.

	quinasa BRAF(V600E) Cl_{50} (nM)	quinasa c-KIT Cl_{50} (nM)
Imatinib®	>50.000	14
Sunitinib®	5.000	6
Vemurafenib®	6	1.600

- 15 LISTADO DE SECUENCIAS
- <110> Deciphera Pharmaceuticals, LLC
- 20 <120> DIHIDRONAFTIRIDINAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE QUINAZAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS
- <130> 218-061T1
- 25 <140> EP 17 208 408.9
<141> 7 de junio de 2012
- <150> PCTUS2012/041378
<151> 7 de junio de 2012

ES 2 797 252 T3

<160> 6

<170> PatentIn versión 3.5

5

<210> 1

<211> 698

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

10

<400> 1

Met Glu His His His His His His His His Glu Tyr Met Pro Met Glu
1 5 10 15

Met Ala Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
20 25 30

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
35 40 45

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
50 55 60

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
65 70 75 80

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
85 90 95

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
100 105 110

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
115 120 125

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
130 135 140

ES 2 797 252 T3

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
145 150 155 160

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
165 170 175

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
180 185 190

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
195 200 205

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
210 215 220

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
225 230 235 240

His Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Ser Ala Ala Ala Val
245 250 255

Leu Glu Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Thr Tyr Lys Tyr Leu Gln Lys
260 265 270

Pro Met Tyr Glu Val Gln Trp Lys Val Val Glu Glu Ile Asn Gly Asn
275 280 285

Asn Tyr Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asp His Lys Trp
290 295 300

Glu Phe Pro Arg Asn Arg Leu Ser Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly
305 310 315 320

Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Tyr Gly Leu Ile Lys Ser
325 330 335

Asp Ala Ala Met Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Ser Ala His
340 345 350

Leu Thr Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Val Leu Ser Tyr
355 360 365

Leu Gly Asn His Met Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Ile
370 375 380

Gly Gly Pro Thr Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu
385 390 395 400

ES 2 797 252 T3

Leu Asn Phe Leu Arg Arg Lys Arg Asp Ser Phe Ile Cys Ser Lys Gln
 405 410 415
 Glu Asp His Ala Glu Ala Ala Leu Tyr Lys Asn Leu Leu His Ser Lys
 420 425 430
 Glu Ser Ser Cys Ser Asp Ser Thr Asn Glu Tyr Met Asp Met Lys Pro
 435 440 445
 Gly Val Ser Tyr Val Val Pro Thr Lys Ala Asp Lys Arg Arg Ser Val
 450 455 460
 Arg Ile Gly Ser Tyr Ile Glu Arg Asp Val Thr Pro Ala Ile Met Glu
 465 470 475 480
 Asp Asp Glu Leu Ala Leu Asp Leu Glu Asp Leu Leu Ser Phe Ser Tyr
 485 490 495
 Gln Val Ala Lys Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His
 500 505 510
 Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Thr His Gly Arg Ile Thr
 515 520 525
 Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Lys Asn Asp Ser Asn
 530 535 540
 Tyr Val Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro
 545 550 555 560
 Glu Ser Ile Phe Asn Cys Val Tyr Thr Phe Glu Ser Asp Val Trp Ser
 565 570 575
 Tyr Gly Ile Phe Leu Trp Glu Leu Phe Ser Leu Gly Ser Ser Pro Tyr
 580 585 590
 Pro Gly Met Pro Val Asp Ser Lys Phe Tyr Lys Met Ile Lys Glu Gly
 595 600 605
 Phe Arg Met Leu Ser Pro Glu His Ala Pro Ala Glu Met Tyr Asp Ile
 610 615 620
 Met Lys Thr Cys Trp Asp Ala Asp Pro Leu Lys Arg Pro Thr Phe Lys
 625 630 635 640
 Gln Ile Val Gln Leu Ile Glu Lys Gln Ile Ser Glu Ser Thr Asn His
 645 650 655

ES 2 797 252 T3

Ile Tyr Ser Asn Leu Ala Asn Cys Ser Pro Asn Arg Gln Lys Pro Val
 660 665 670

Val Asp His Ser Val Arg Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Ala Ser Ser
 675 680 685

Ser Gln Pro Leu Leu Val His Asp Asp Val
 690 695

<210> 2
 <211> 698
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 2

Met Glu His His His His His His His His Glu Tyr Met Pro Met Glu
 1 5 10 15

Met Ala Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
 20 25 30

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
 35 40 45

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
 50 55 60

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
 65 70 75 80

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
 85 90 95

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
 100 105 110

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
 115 120 125

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
 130 135 140

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
 145 150 155 160

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
 165 170 175

10

ES 2 797 252 T3

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
 180 185 190

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
 195 200 205

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
 210 215 220

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
 225 230 235 240

His Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Ser Ala Ala Ala Val
 245 250 255

Leu Glu Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Thr Tyr Lys Tyr Leu Gln Lys
 260 265 270

Pro Met Tyr Glu Val Gln Trp Lys Val Val Glu Glu Ile Asn Gly Asn
 275 280 285

Asn Tyr Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asp His Lys Trp
 290 295 300

Glu Phe Pro Arg Asn Arg Leu Ser Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly
 305 310 315 320

Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Tyr Gly Leu Ile Lys Ser
 325 330 335

Asp Ala Ala Met Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Ser Ala His
 340 345 350

Leu Thr Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Val Leu Ser Tyr
 355 360 365

Leu Gly Asn His Met Asn Ile Ala Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Ile
 370 375 380

Gly Gly Pro Thr Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu
 385 390 395 400

Leu Asn Phe Leu Arg Arg Lys Arg Asp Ser Phe Ile Cys Ser Lys Gln
 405 410 415

Glu Asp His Ala Glu Ala Ala Leu Tyr Lys Asn Leu Leu His Ser Lys

ES 2 797 252 T3

				420						425						430	
Glu	Ser	Ser	Cys	Ser	Asp	Ser	Thr	Asn	Glu	Tyr	Met	Asp	Met	Lys	Pro		
		435					440					445					
Gly	Val	Ser	Tyr	Val	Val	Pro	Thr	Lys	Ala	Asp	Lys	Arg	Arg	Ser	Val		
	450					455					460						
Arg	Ile	Gly	Ser	Tyr	Ile	Glu	Arg	Asp	Val	Thr	Pro	Ala	Ile	Met	Glu		
465					470					475					480		
Asp	Asp	Glu	Leu	Ala	Leu	Asp	Leu	Glu	Asp	Leu	Leu	Ser	Phe	Ser	Tyr		
				485					490					495			
Gln	Val	Ala	Lys	Gly	Met	Ala	Phe	Leu	Ala	Ser	Lys	Asn	Cys	Ile	His		
			500					505					510				
Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Ile	Leu	Leu	Thr	His	Gly	Arg	Ile	Thr		
		515					520					525					
Lys	Ile	Cys	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	Ile	Lys	Asn	Asp	Ser	Asn		
	530					535					540						
Tyr	Val	Val	Lys	Gly	Asn	Ala	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	Trp	Met	Ala	Pro		
545					550					555					560		
Glu	Ser	Ile	Phe	Asn	Cys	Val	Tyr	Thr	Phe	Glu	Ser	Asp	Val	Trp	Ser		
				565					570					575			
Tyr	Gly	Ile	Phe	Leu	Trp	Glu	Leu	Phe	Ser	Leu	Gly	Ser	Ser	Pro	Tyr		
			580					585					590				
Pro	Gly	Met	Pro	Val	Asp	Ser	Lys	Phe	Tyr	Lys	Met	Ile	Lys	Glu	Gly		
		595					600					605					
Phe	Arg	Met	Leu	Ser	Pro	Glu	His	Ala	Pro	Ala	Glu	Met	Tyr	Asp	Ile		
	610					615					620						
Met	Lys	Thr	Cys	Trp	Asp	Ala	Asp	Pro	Leu	Lys	Arg	Pro	Thr	Phe	Lys		
625					630					635					640		
Gln	Ile	Val	Gln	Leu	Ile	Glu	Lys	Gln	Ile	Ser	Glu	Ser	Thr	Asn	His		
				645					650					655			
Ile	Tyr	Ser	Asn	Leu	Ala	Asn	Cys	Ser	Pro	Asn	Arg	Gln	Lys	Pro	Val		
			660					665					670				

ES 2 797 252 T3

Val Asp His Ser Val Arg Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Ala Ser Ser
 675 680 685

Ser Gln Pro Leu Leu Val His Asp Asp Val
 690 695

5 <210> 3
 <211> 698
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 3

Met Glu His His His His His His His His Glu Tyr Met Pro Met Glu
 1 5 10 15

Met Ala Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
 20 25 30

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
 35 40 45

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
 50 55 60

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
 65 70 75 80

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
 85 90 95

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
 100 105 110

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
 115 120 125

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
 130 135 140

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
 145 150 155 160

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
 165 170 175

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
 180 185 190

ES 2 797 252 T3

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
 195 200 205

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
 210 215 220

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
 225 230 235 240

His Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Ser Ala Ala Ala Val
 245 250 255

Leu Glu Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Thr Tyr Lys Tyr Leu Gln Lys
 260 265 270

Pro Met Tyr Glu Val Gln Trp Lys Val Val Glu Glu Ile Asn Gly Asn
 275 280 285

Asn Tyr Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asp His Lys Trp
 290 295 300

Glu Phe Pro Arg Asn Arg Leu Ser Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly
 305 310 315 320

Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Tyr Gly Leu Ile Lys Ser
 325 330 335

Asp Ala Ala Met Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Ser Ala His
 340 345 350

Leu Thr Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Val Leu Ser Tyr
 355 360 365

Leu Gly Asn His Met Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Ile
 370 375 380

Gly Gly Pro Thr Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu
 385 390 395 400

Leu Asn Phe Leu Arg Arg Lys Arg Asp Ser Phe Ile Cys Ser Lys Gln
 405 410 415

Glu Asp His Ala Glu Ala Ala Leu Tyr Lys Asn Leu Leu His Ser Lys
 420 425 430

Glu Ser Ser Cys Ser Asp Ser Thr Asn Glu Tyr Met Asp Met Lys Pro
 435 440 445

ES 2 797 252 T3

Gly Val Ser Tyr Val Val Pro Thr Lys Ala Asp Lys Arg Arg Ser Val
 450 455 460

Arg Ile Gly Ser Tyr Ile Glu Arg Asp Val Thr Pro Ala Ile Met Glu
 465 470 475 480

Asp Asp Glu Leu Ala Leu Asp Leu Glu Asp Leu Leu Ser Phe Ser Tyr
 485 490 495

Gln Val Ala Lys Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His
 500 505 510

Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Thr His Gly Arg Ile Thr
 515 520 525

Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg His Ile Lys Asn Asp Ser Asn
 530 535 540

Tyr Val Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro
 545 550 555 560

Glu Ser Ile Phe Asn Cys Val Tyr Thr Phe Glu Ser Asp Val Trp Ser
 565 570 575

Tyr Gly Ile Phe Leu Trp Glu Leu Phe Ser Leu Gly Ser Ser Pro Tyr
 580 585 590

Pro Gly Met Pro Val Asp Ser Lys Phe Tyr Lys Met Ile Lys Glu Gly
 595 600 605

Phe Arg Met Leu Ser Pro Glu His Ala Pro Ala Glu Met Tyr Asp Ile
 610 615 620

Met Lys Thr Cys Trp Asp Ala Asp Pro Leu Lys Arg Pro Thr Phe Lys
 625 630 635 640

Gln Ile Val Gln Leu Ile Glu Lys Gln Ile Ser Glu Ser Thr Asn His
 645 650 655

Ile Tyr Ser Asn Leu Ala Asn Cys Ser Pro Asn Arg Gln Lys Pro Val
 660 665 670

Val Asp His Ser Val Arg Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Ala Ser Ser
 675 680 685

Ser Gln Pro Leu Leu Val His Asp Asp Val
 690 695

<210> 4

ES 2 797 252 T3

<211> 698
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 4

Met Glu His His His His His His His His Glu Tyr Met Pro Met Glu
 1 5 10 15

Met Ala Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
 20 25 30

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
 35 40 45

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
 50 55 60

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
 65 70 75 80

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
 85 90 95

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
 100 105 110

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
 115 120 125

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
 130 135 140

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
 145 150 155 160

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
 165 170 175

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
 180 185 190

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
 195 200 205

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
 210 215 220

ES 2 797 252 T3

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
 225 230 235 240

His Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Ser Ala Ala Ala Val
 245 250 255

Leu Glu Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Thr Tyr Lys Tyr Leu Gln Lys
 260 265 270

Pro Met Tyr Glu Val Gln Trp Lys Val Val Glu Glu Ile Asn Gly Asn
 275 280 285

Asn Tyr Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asp His Lys Trp
 290 295 300

Glu Phe Pro Arg Asn Arg Leu Ser Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly
 305 310 315 320

Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Tyr Gly Leu Ile Lys Ser
 325 330 335

Asp Ala Ala Met Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Ser Ala His
 340 345 350

Leu Thr Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Val Leu Ser Tyr
 355 360 365

Leu Gly Asn His Met Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Ile
 370 375 380

Gly Gly Pro Thr Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu
 385 390 395 400

Leu Asn Phe Leu Arg Arg Lys Arg Asp Ser Phe Ile Cys Ser Lys Gln
 405 410 415

Glu Asp His Ala Glu Ala Ala Leu Tyr Lys Asn Leu Leu His Ser Lys
 420 425 430

Glu Ser Ser Cys Ser Asp Ser Thr Asn Glu Tyr Met Asp Met Lys Pro
 435 440 445

Gly Val Ser Tyr Val Val Pro Thr Lys Ala Asp Lys Arg Arg Ser Val
 450 455 460

Arg Ile Gly Ser Tyr Ile Glu Arg Asp Val Thr Pro Ala Ile Met Glu

ES 2 797 252 T3

<400> 5

Met Glu His His His His His His His His Glu Tyr Met Pro Met Glu
1 5 10 15

Met Ala Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
20 25 30

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
35 40 45

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
50 55 60

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
65 70 75 80

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
85 90 95

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
100 105 110

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
115 120 125

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
130 135 140

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
145 150 155 160

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
165 170 175

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
180 185 190

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
195 200 205

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
210 215 220

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
225 230 235 240

ES 2 797 252 T3

His Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Ser Ala Ala Ala Val
 245 250 255
 Leu Glu Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Thr Tyr Lys Tyr Leu Gln Lys
 260 265 270
 Pro Met Tyr Glu Val Gln Trp Lys Glu Glu Ile Asn Gly Asn Asn Tyr
 275 280 285
 Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asp His Lys Trp Glu Phe
 290 295 300
 Pro Arg Asn Arg Leu Ser Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe
 305 310 315 320
 Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Tyr Gly Leu Ile Lys Ser Asp Ala
 325 330 335
 Ala Met Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Ser Ala His Leu Thr
 340 345 350
 Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Val Leu Ser Tyr Leu Gly
 355 360 365
 Asn His Met Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Ile Gly Gly
 370 375 380
 Pro Thr Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn
 385 390 395 400
 Phe Leu Arg Arg Lys Arg Asp Ser Phe Ile Cys Ser Lys Gln Glu Asp
 405 410 415
 His Ala Glu Ala Ala Leu Tyr Lys Asn Leu Leu His Ser Lys Glu Ser
 420 425 430
 Ser Cys Ser Asp Ser Thr Asn Glu Tyr Met Asp Met Lys Pro Gly Val
 435 440 445
 Ser Tyr Val Val Pro Thr Lys Ala Asp Lys Arg Arg Ser Val Arg Ile
 450 455 460
 Gly Ser Tyr Ile Glu Arg Asp Val Thr Pro Ala Ile Met Glu Asp Asp
 465 470 475 480
 Glu Leu Ala Leu Asp Leu Glu Asp Leu Leu Ser Phe Ser Tyr Gln Val
 485 490 495

ES 2 797 252 T3

Ala Lys Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp
 500 505 510

Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Thr His Gly Arg Ile Thr Lys Ile
 515 520 525

Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Val Ile Lys Asn Asp Ser Asn Tyr Val
 530 535 540

Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser
 545 550 555 560

Ile Phe Asn Cys Val Tyr Thr Phe Glu Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly
 565 570 575

Ile Phe Leu Trp Glu Leu Phe Ser Leu Gly Ser Ser Pro Tyr Pro Gly
 580 585 590

Met Pro Val Asp Ser Lys Phe Tyr Lys Met Ile Lys Glu Gly Phe Arg
 595 600 605

Met Leu Ser Pro Glu His Ala Pro Ala Glu Met Tyr Asp Ile Met Lys
 610 615 620

Thr Cys Trp Asp Ala Asp Pro Leu Lys Arg Pro Thr Phe Lys Gln Ile
 625 630 635 640

Val Gln Leu Ile Glu Lys Gln Ile Ser Glu Ser Thr Asn His Ile Tyr
 645 650 655

Ser Asn Leu Ala Asn Cys Ser Pro Asn Arg Gln Lys Pro Val Val Asp
 660 665 670

His Ser Val Arg Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Ala Ser Ser Ser Gln
 675 680 685

Pro Leu Leu Val His Asp Asp Val
 690 695

<210> 6
 <211> 698
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 6

Met Glu His His His His His His His His Glu Tyr Met Pro Met Glu
 1 5 10 15

5

10

ES 2 797 252 T3

Met Ala Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
 20 25 30

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
 35 40 45

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
 50 55 60

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
 65 70 75 80

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
 85 90 95

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
 100 105 110

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
 115 120 125

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
 130 135 140

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
 145 150 155 160

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
 165 170 175

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
 180 185 190

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
 195 200 205

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
 210 215 220

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
 225 230 235 240

His Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Ser Ala Ala Ala Val
 245 250 255

Leu Glu Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Thr Tyr Lys Tyr Leu Gln Lys
 260 265 270

ES 2 797 252 T3

Pro Met Tyr Glu Val Gln Trp Lys Val Val Glu Glu Ile Asn Gly Asn
 275 280 285

Asn Tyr Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asp His Lys Trp
 290 295 300

Glu Phe Pro Arg Asn Arg Leu Ser Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly
 305 310 315 320

Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Tyr Gly Leu Ile Lys Ser
 325 330 335

Asp Ala Ala Met Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Ser Ala His
 340 345 350

Leu Thr Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Val Leu Ser Tyr
 355 360 365

Leu Gly Asn His Met Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Ile
 370 375 380

Gly Gly Pro Thr Leu Val Ile Ile Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu
 385 390 395 400

Leu Asn Phe Leu Arg Arg Lys Arg Asp Ser Phe Ile Cys Ser Lys Gln
 405 410 415

Glu Asp His Ala Glu Ala Ala Leu Tyr Lys Asn Leu Leu His Ser Lys
 420 425 430

Glu Ser Ser Cys Ser Asp Ser Thr Asn Glu Tyr Met Asp Met Lys Pro
 435 440 445

Gly Val Ser Tyr Val Val Pro Thr Lys Ala Asp Lys Arg Arg Ser Val
 450 455 460

Arg Ile Gly Ser Tyr Ile Glu Arg Asp Val Thr Pro Ala Ile Met Glu
 465 470 475 480

Asp Asp Glu Leu Ala Leu Asp Leu Glu Asp Leu Leu Ser Phe Ser Tyr
 485 490 495

Gln Val Ala Lys Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His
 500 505 510

Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Thr His Gly Arg Ile Thr

ES 2 797 252 T3

515		520		525											
Lys 530	Ile	Cys	Asp	Phe	Gly	Leu 535	Ala	Arg	Asp	Ile	Lys 540	Asn	Asp	Ser	Asn
Tyr 545	Val	Val	Lys	Gly	Asn 550	Ala	Arg	Leu	Pro	Val 555	Lys	Trp	Met	Ala	Pro 560
Glu	Ser	Ile	Phe	Asn 565	Cys	Val	Tyr	Thr	Phe 570	Glu	Ser	Asp	Val	Trp 575	Ser
Tyr	Gly	Ile	Phe 580	Leu	Trp	Glu	Leu	Phe 585	Ser	Leu	Gly	Ser	Ser	Pro	Tyr 590
Pro	Gly	Met 595	Pro	Val	Asp	Ser	Lys 600	Phe	Tyr	Lys	Met	Ile 605	Lys	Glu	Gly
Phe 610	Arg	Met	Leu	Ser	Pro	Glu 615	His	Ala	Pro	Ala	Glu 620	Met	Tyr	Asp	Ile
Met 625	Lys	Thr	Cys	Trp	Asp 630	Ala	Asp	Pro	Leu	Lys 635	Arg	Pro	Thr	Phe	Lys 640
Gln	Ile	Val	Gln	Leu 645	Ile	Glu	Lys	Gln	Ile 650	Ser	Glu	Ser	Thr	Asn 655	His
Ile	Tyr	Ser	Asn 660	Leu	Ala	Asn	Cys	Ser 665	Pro	Asn	Arg	Gln	Lys 670	Pro	Val
Val	Asp	His 675	Ser	Val	Arg	Ile	Asn 680	Ser	Val	Gly	Ser	Thr 685	Ala	Ser	Ser
Ser 690	Gln	Pro	Leu	Leu	Val	His 695	Asp	Asp	Val						

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad causada por la actividad cinasa de c-KIT, sus formas oncogénicas o sus polimorfos, en un paciente que lo necesita, en donde la enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en tumores estromales gastrointestinales, cáncer de ovarios, melanoma, leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, teratomas, mastocitosis y leucemia de mastocitos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 10 1-(4-cloro-3-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-cianofenil)urea, 1-(3-cianofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(2-fluoro-4-metil-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)urea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(2,4-difluoro-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)urea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea, 1-(3-cianofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea, 1-(3-cianofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea, 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea, 1-[4-cloro-5-(1-etil-7-metilamino-2-oxo-1,2-dihidro-[1,6]naftiridin-3-il)-2-fluoro-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea, 1-[4-cloro-5-(1-etil-7-metilamino-2-oxo-1,2-dihidro-[1,6]naftiridin-3-il)-2-fluoro-fenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea, 1-(4-cloro-3-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(7-(2-(dimetilamino)etilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(7-(3-(dimetilamino)propilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-3-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluorofenil)urea, 1-(5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(3-metoxipropilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(2,4-difluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(2-fluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-2-oxo-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, (S)-1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(1-metoxipropan-2-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(5-(7-(ciclopropilamino)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-2-oxo-7-(THF-3-ilamino)-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(2-(metilsulfonil)etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(2-(metilsulfonil)etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(5-(7-acetamido-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-bromo-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(5-(7-acetamido-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)urea, 1-(4-bromo-2-fluoro-5-(1-metil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-fenilurea, 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-bromo-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea, 1-(3,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea, 1-(2,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea, 1-(2,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea, 1-(3,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea, N-(3-(2-bromo-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-2-cianoacetamida, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-2-cianoacetamida, 1-(5-(7-acetamido-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea, N-(3-(2-cloro-5-(3-(3,5-difluorofenil)ureido)-4-fluorofenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2,5-difluorofenil)urea, 1-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea, 3-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-5-metilfenil)urea, (3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)carbamato de metilo, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-2-metoxiacetamida, 2-ciano-N-(3-(2,4-difluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, 1-(4-ciano-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-isopropil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)urea, N-(1-etil-3-(4-fluoro-5-(3-(3-fluorofenil)ureido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, N-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, (R)-N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carboxamida, (S)-N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)pirrolidina-2-carboxamida, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(3-morfolinopropil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)urea, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)urea, (S)-N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carboxamida, 1-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)urea, 3-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-(3-fluorofenil)ureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-(3-fluorofenil)ureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, N-(1-etil-3-(4-fluoro-5-(3-(4-fluoro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ureido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)formamida, 3-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-3-(dimetilamino)azetidina-1-carboxamida, 3-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, 3-(3-(5-(3-(benzo[b]tiofen-3-il)ureido)-4-fluoro-2-metilfenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, 3-(3-(2-bromo-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, 3-(1-etil-3-(4-fluoro-5-(3-(3-fluorofenil)ureido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, N-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-(4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)ureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)formamida, 3-(3-(5-(3-(3,5-difluorofenil)ureido)-4-fluoro-2-metilfenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, N-(3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)azetidina-1-carboxamida, N-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)azetidina-1-carboxamida, 1-(5-(1-etil-7-((6-metilpiridin-3-il)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea, 3-(3-(2,4-difluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, 3-(dimetilamino)-N-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)azetidina-1-carboxamida, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-yodofenil)-3-fenilurea y 1-(5-(1-etil-7-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea.

2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)-3-fenilurea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea, 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea, 1-[4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea, 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(4-cloro-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea, 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-bromo-2-fluorofenil)-3-fenilurea, 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea, 3-(3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea, N-(1-etil-3-(4-fluoro-5-(3-(3-fluorofenil)ureido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida, N-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)acetamida y 3-(1-etil-3-(4-fluoro-2-metil-5-(3-fenilureido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1,1-dimetilurea.

3. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde el c-KIT, sus formas oncogénicas o sus polimorfos, cuya actividad cinasa causa la enfermedad, contienen una mutación sin sentido, una mutación de inserción o una

mutación de delección codificada por exones que comprenden Exon 9, Exon 11, Exon 13, Exon 14, Exon 17 o Exon 18, que están presentes tanto de manera individual como en combinación.

- 5 4. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea.
5. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 1-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-fenilurea.
- 10 6. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)urea.
7. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-bromo-2-fluorofenil)-3-fenilurea.
- 15 8. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 1-(5-(7-amino-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilurea.
9. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, en donde la enfermedad es tumores estromales gastrointestinales.
- 20 10. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, en donde la enfermedad es melanoma.
11. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, en donde la enfermedad es mastocitosis.
- 25 12. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, en donde la enfermedad es leucemia mieloide aguda.
13. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, en donde la enfermedad es leucemia de mastocitos.
- 30 14. Un compuesto que es 1-(3,5-difluorofenil)-3-(5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-difluorofenil)urea.
- 35 15. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 14 o una de sus sales, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, incluyendo dicho vehículo un aditivo seleccionado del grupo que consiste en adyuvantes, excipientes, diluyentes y estabilizantes.