2-(MORFOLIN-4-IL)-1,7-NAFTIRIDINAS

CAMPO DE APLICACIÓN DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con compuestos de 2-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridina sustituidos, con un proceso para su producción y con el uso de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La integridad del genoma de las células eucariotas está asegurada por vías de señalización complejas, conocidas como los mecanismos de respuesta de daño al ADN (DDR) y reparación múltiple del ADN. Cuando reconocen daño en el ADN la activación de las vías DDR da como resultado un arresto del ciclo celular, la supresión de la traducción general, la inducción de reparación del ADN y, finalmente, la supervivencia celular o la muerte celular. Las proteínas que reconocen de manera directa las estructuras de ADN aberrantes, tal como el complejo de MRE11-Rad50-Nbs1 que reconoce las rupturas de cadena doble del ADN por unión a los extremos del ADN de cadena doble o por unión de la RPA (proteína de replicación A) al ADN de cadena simple, reclutan y activan las quinasas que se encuentran más corriente arriba de la vía DDR, la ATM (ataxia-telangiectasia mutada), la ATR (relacionada con ATM-y Rad3, UniProtKB/Swiss-Prot Q13535) y la ADN-PKcs (proteína quinasa dependiente de ADN). Mientras que la

ATM es activada primariamente por rupturas de cadena doble del ADN y la ADN-PKcs está comprometida fundamentalmente en un proceso de unión de extremos no homólogos en la reparación del ADN, la ATR responde a un amplio espectro de daños en el ADN, incluyendo rupturas de la cadena doble y lesiones derivadas de la interferencia con la replicación del ADN. Los principales componentes de la señalización corriente abajo de la ATM incluyen Chk2 y p53, mientras que la señalización de la ATR comprende Chk1 y cdc25. El noqueo del gen ATR en ratones es embrionariamente letal y las células con el ATR noqueado desarrollan rupturas de cromosomas y sufren apoptosis [E.J. Brown, D. Baltimore: *ATR disruption leads to chromosomal fragmentation and early embryonic lethality*; *Genes Dev*., 14, 397-402, 2000]. Por el contrario, ATM no es esencial para la supervivencia celular aún cuando las células con el ATM noqueado son hipersensibles a la radiación ionizante y a los agentes que causan rupturas de la cadena doble de ADN.

La ATR, que forma un complejo con ATRIP (proteína que interactúa con ATR, UniProtKB/Swiss-Prot Q8WXE1), es activada principalmente por extensiones largas de ADN de cadena simple que son generadas por la actividad continua de desenrrollamiento del ADN por las helicasas

cuando la replicación está detenida. Es posible inducir este estrés de la replicación con horquillas de replicación detenidas mediante luz ultravioleta, determinados fármacos qumioterapéuticos, hidroxiurea o una señalización oncogénica aberrante que resulta en un mayor inicio o disparo del origen de replicación. La activación de la ATR da como resultado la inhibición del ciclo celular en la fase S o G2 a través de la vía Chk1-cdc25 y la supresión de un disparo de origen tardío. La célula aprovecha el tiempo para resolver el estrés de replicación y, finalmente reiniciará la replicación después de haber eliminado la fuente del estrés. Dado que la vía ATR asegura la supervivencia celular después del estrés de la replicación contribuye potencialmente en la resistencia a una qumioterapia. Por lo tanto la inhibición de actividad ATR quinasa podría ser de utilidad para el tratamiento de cáncer.

En las células tumorales dirigidas por oncogenes (por ejemplo, la mutación/sobrerregulación de Ras, la sobrerregulación de Myc, la sobreexpresión de CiclinaE) se ha observado un mayor estrés por replicación en comparación con células normales sanas. Se ha informado que la supresión de ATR en las células dirigidas por el oncogen Ras da como resultado una muerte sustancial de las células tumorales [O. Gilad, BY Nabet, et al.:

Combining ATR suppression with oncogenic Ras synergistically increases genomic instability, causing synthetic lethality or tumorigenesis in a dosage-dependent manner; *Cancer Res.*, 70, 9693-9702, 2010].

Aunque ATM y ATR son activadas fundamentalmente por diferentes tipos de daño del ADN su señalización incluye algo de comunicación cruzada por cuanto pueden sustituir, por lo menos parcialmente, la función de la otra. Este hallazgo sugiere la existencia de cierta selectividad de la inhibición farmacéutica de ATR por las células tumorales. Una célula normal sana, con vías ATM y ATR en paralelo, queda detenida en la fase G1 del ciclo celular con un daño de ADN inducido, aún en la presencia de un inhibidor de ATR. Por el contrario, una célula tumoral muy a menudo deficiente en la señalización de ATM y/o de p53 se basa en la vía ATR y sufre muerte celular en presencia de un inhibidor de ATR. Esto sugiere que los inhibidores de ATR se podrían usar para el tratamiento de tumores con una señalización de ATM deficiente y/o una función de p53 deficiente.

Los detalles de la señalización DDR y el rol funcional de ATM y ATR fueron revisados recientemente en: E. Fokas, R. Prevo et al.: *Targeting ATR in DNA damage response and cancer therapeutics*; *Cancer*

Treatment Rev 40, 109-117, 2014. J.M. Wagner & S.H. Kaufmann: *Prospects for the use of ATR inhibitors to treat cancer*, *Pharmaceuticals* 3, 1311-1334, 2010. D. Woods & J.J. Tuchi: *Chemotherapy induced DNA damage response*, *Cancer Biol. Thera*. 14, 379-389, 2013. A. Marechal & L. Zou: *DNA damage sensing by the ATM and ATR kinases*, Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 5, a012716, 2013. M.K. Zeman & K.A. Cimprich: *Causes and consequences of replication stress*. *Nat. Cell Biol*., 16, 2-9, 2014; S. Llona-Minguez, A. Höglund et al.: *Chemical strategies for development of ATR inhibitors*; *Exp. Rev. Mol. Med*. 16, e10, 2014.

Se conocen algunos inhibidores de ATR quinasa (*J. Med. Chem*. 2013, 56, 2125-2138; *Exp. Rev. Mol. Med*. 16, e10, 2014; WO2010054398A1; WO2010071837A1; WO2010073034A1; WO2011143399A1; WO2011143419A1; WO2011143422A1; WO2011143423A2; WO2011143425A2; WO2011143426A1; WO2011154737A1; WO2011163527A1; WO2012138938A1; WO2012178123A1; WO2012178124A1; WO2012178125A1; WO2013049719A1; WO2013049720A1; WO2013049722A1; WO2013049859A1; WO2013071085A1; WO2013071088A1; WO2013071090A1; WO2013071093A1; WO2013071094A1; WO2013152298A1; WO2014062604A1; WO2014089379A1; WO2014143240).

En WO 0058307 se describen piridinas 2,4-

disustituidas fusionadas con arilo como ligandos del receptor NK3. Sin embargo, no menciona ejemplos de compuestos 1,7-naftiridina.

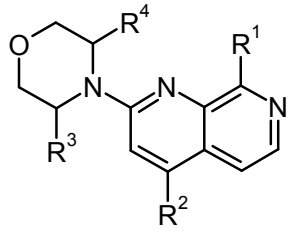
En WO 2006039718 se describen compuestos bicíclicos que contienen nitrógeno de arilo para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades mediadas por proteína quinasas. Sin embargo, no menciona ejemplos de compuestos 1,7-naftiridina.

En WO 2008017461 y el *Journal of Medicinal Chemistry* 2011, 54(22), 7899-7910 se describen derivados 1,7-naftiridina como inhibidores de p38 MAP quinasas. La posición 8 de los derivados 1,7-naftiridina está sustituida con un anillo fenilo. No se mencionan ejemplos de compuestos 1,7-naftiridina, que están sustituidos con un grupo heteroarilo en la posición 8 de la 1,7-naftiridina.

Persiste la necesidad de desarrollar de inhibidores de ATR para el tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades hiperproliferativas. El problema a resolver por la presente invención consiste en proveer otros compuestos que inhiban la ATR. Sorprendentemente, se encontró que las 2-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridinas de la fórmula general (I) o (Ib) inhiben la ATR.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención

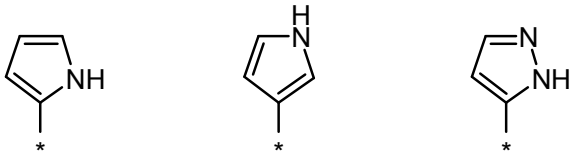
cubre compuestos de fórmula general (I)



(I)

en donde:

R^1 representa un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa hidrógeno, halógeno, $-NR^7R^8$, CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, heterocicloalcoxi de entre 3 y 10 miembros, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros, fenilo, heteroarilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$ o $-(PO)(R^{10})_2$,

donde cada C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, heterocicloalcoxi de entre 3 y 10 miembros, C_2-

C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con halógeno, OH, $-NR^7R^8$, C_1-C_6-alquilo opcionalmente sustituido una o más veces con hidroxilo o fenilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $-NR^8(CO)OR^7$, $-NR^8(CO)\ NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$ o con un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, con C_1-C_4-alquilo;

donde cada heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con C_1-C_4-alquilo;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o metilo;

R^7, R^8 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo o fenilo, donde el fenilo está opcionalmente

sustituido, una o más veces, con halógeno; o

R^7 y R^8 juntos representan un grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, donde dicho grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S;

R^9 representa C_1-C_4-alquilo o fenilo, donde cada C_1-C_4-alquilo o fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con R^{13};

R^{10} representa C_1-C_4-alquilo; o

R^9 y R^{10} juntos, en el caso de ser un grupo $-N=(SO)R^9R^{10}$, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 5 y 8 miembros;

R^{11} representa hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$ o CN;

R^{12} representa hidrógeno o C_1-C_4-alquilo;

R^{13} representa halógeno, OH, $-NR^7R^8$, CN, NO_2, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-haloalcoxi, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, $-(CO)OR^7$ o $-(CO)NR^7R^8$;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Los términos mencionados en el presente texto tienen el significado que se detalla a continuación:

El término "átomo de halógeno", "halo-" o "Hal-" se interpretará como un flúor, cloro, bromo o iodo.

El término "C_1-C_6-alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburos monovalentes saturados, lineales o ramificados, que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *iso*-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *neo*-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero de los mismos. En particular, dicho grupo tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono ("C_1-C_4-alquilo"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, **p**ropilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo, más particularmente 1, 2 ó 3 átomos de carbono ("C_1-C_3-alquilo"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

El término "halo-C_1-C_6-alquilo" significa un grupo de hidrocarburos monovalentes, saturados, lineales o ramificados, en el cual el término "C_1-C_6-alquilo" es como se definió *supra*, y en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, idénticos o diferentes, es decir un átomo de halógeno es independiente del otro. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo C_1-C_6-haloalquilo es, por ejemplo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$ o $-CH_2CF_3$.

El término "C_1-C_4-hidroxialquilo" significa un grupo de hidrocarburos monovalentes, saturados, lineales o ramificados en donde el término "C_1-C_4-alquilo" es como se definió *supra*, y en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un grupo hidroxi, por ejemplo un grupo hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1,3-dihidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxi-2-metil-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 1-hidroxi-2-metil-propilo.

El término "C_1-C_6-alcoxi" significa un grupo de hidrocarburos monovalentes, saturados, lineales o ramificados, de la fórmula -O-(C_1-C_6-alquilo), en donde el término "C_1-C_6-alquilo" es como se definió *supra*, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *ter*-butoxi, *sec*-butoxi,

pentoxi, *iso*-pentoxi o *n*-hexoxi, o un isómero de los mismos. En particular, dicho "C_1-C_6-alcoxi" puede contener 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono, (un "C_1-C_5-alcoxi"), preferiblemente 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, (un "C_1-C_4-alcoxi").

El término "halo-C_1-C_6-alcoxi" significa un grupo C_1-C_6-alcoxi monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se definió *supra*, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan, de manera idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalcoxi-C_1-C_6 es, por ejemplo, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$ o $-OCH_2CF_3$.

El término "C_2-C_6-alquenilo" se refiere a un grupo de hidrocarburos monovalentes, lineales o ramificados, que contiene uno o más enlaces dobles, y que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono o 2, 3 ó 4 átomos de carbono ("C_2-C_4-alquenilo), en particular 2 ó 3 átomos de carbono ("C_2-C_3-alquenilo"), entendiéndose que en el caso en que dicho grupo alquenilo contenga más de un enlace doble, entonces dichos enlaces dobles pueden estar aislados, o conjugados, entre sí. Dicho grupo alquenilo es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-

enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-

metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo o metilhexadienilo. En particular, dicho grupo es vinilo o alilo.

El término "C_3-C_{10}-cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo, monocíclico o bicíclico, monovalente, saturado, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono ("C_3-C_{10}-cicloalquilo"). Dicho grupo C_3-C_{10}-cicloalquilo es, por ejemplo, un anillo de

hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo o ciclodecilo, o un anillo de hidrocarburo bicíclico, por ejemplo, un anillo perhidropentalenileno o decalino. En particular, dicho anillo contiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono ("C_3-C_6-cicloalquilo"), preferiblemente ciclopropilo.

El término "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros", significa un anillo de hidrocarburo mono o bicíclico, monovalente, saturado, que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NR^a, en donde R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C_1-C_6-alquilo- o un grupo C_1-C_6-haloalquilo-; donde es posible que dicho grupo heterocicloalquilo se una al resto de la molécula por medio de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, del átomo de nitrógeno.

En particular, dicho heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros puede contener 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos mencionados previamente (un "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros"), más particularmente dicho heterocicloalquilo puede contener 4 ó 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen

heteroátomos mencionados previamente (un "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros").

En particular, y en un sentido no taxativo, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidinilo, oxetanilo, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo o tritianilo, o un anillo de 7 miembros, tal como, por ejemplo, un anillo diazepanilo. Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede estar benzo fusionado. Preferiblemente, el heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros es un tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo.

Dicho heterocicloalquilo puede ser bicíclico, tal como, en un sentido no taxativo, un anillo de 5,5 miembros, por ejemplo un anillo hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo, o un anillo bicíclico de 5,6 miembros, por ejemplo, un anillo hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo.

Según se mencionó *supra*, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede estar parcialmente insaturado, es decir, puede contener uno o más enlaces

dobles tal como, en un sentido no taxativo, por ejemplo, un anillo 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 4,5-dihidroxazolilo o 4H-[1,4]tiazinilo, o, puede estar benzo fusionado tal como, en un sentido no taxativo, por ejemplo, un anillo dihidroisoquinolinilo.

El término "heterocicloalcoxi de 3 a 10 miembros" de la fórmula –O-heterocicloalquilo, en donde el término "heterocicloalquilo" es como se definió *supra*, se refiere a un anillo de hidrocarburo mono o bicíclico, monovalente, saturado, que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NR^a, en donde R^a representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_1-C_6-alquilo o C_1-C_6-haloalquilo y que está unido al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno, por ejemplo, un pirrolidinoxi, tetrahidrofuranoxi o tetrahidropiranoxi.

El término "heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros", significa un anillo de hidrocarburo mono- o bicíclico, monovalente, insaturado, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NR^a, en donde R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C_1-C_6-alquilo o un grupo

C_1-C_6-haloalquilo; donde es posible que dicho grupo heterocicloalquenilo se una al resto de la molécula por medio de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, por medio del átomo de nitrógeno. Los ejemplos de dicho heterocicloalquenilo pueden contener uno o más enlaces dobles, por ejemplo, un grupo 4H-piranilo, 2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 3H-diazirinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidroxazolilo, 4H-[1,4]tiazinilo o 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo o puede estar benzo fusionado.

El término "heteroarilo" significa un sistema de anillos aromáticos, monocíclico , bicíclico o tricíclico, monovalente, que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos del anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), 5 ó 6 ó 9 ó 10 átomos del anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 10 miembros") o en particular 5 ó 6 átomos del anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 6 miembros"), y que contiene por lo menos un heteroátomo, que puede ser idéntico o diferente, donde dicho heteroátomo pueden ser, por

ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre y, además, en cada caso pueden estar benzocondensados. En particular, el heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo *etc*., y derivados benzo de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, *etc*.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, *etc*., y derivados benzo de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, *etc*.; o azocinilo, indolizinilo, purinilo, *etc*., y derivados benzo de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, oxepinilo o 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo, *etc*..

En general, y a menos que se mencione de otra manera, los radicales heteroarílico o heteroarilénico incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo los isómeros de posición de los mismos. Así, a modo de ejemplo ilustrativo no taxativo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-

ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

El término "C_1-C_6", empleado en este texto, por ejemplo, en el contexto de las definiciones de "C_1-C_6-alquilo", "C_1-C_6-haloalquilo", "C_1-C_6-alcoxi" o "C_1-C_6-haloalcoxi", se interpretará como un grupo alquilo que tiene una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Además, se comprenderá que dicho término "C_1-C_6" incluye cualquier subrango comprendido en el rango definido, por ejemplo C_1-C_6, C_2-C_5, C_3-C_4, C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5; particularmente C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5, C_1-C_6; más preferiblemente C_1-C_4; en el caso de "C_1-C_6-haloalquilo" o "C_1-C_6-haloalcoxi" aún más particularmente C_1-C_2.

De manera similar, según se usa en la presente, el término "C_2-C_6", empleado en este texto, por ejemplo, en el contexto de las definiciones de "C_2-C_6-alquenilo" y "C_2-C_6-alquinilo", se refiere a un grupo alquenilo o un grupo alquinilo que tiene una cantidad finita de átomos de carbono de entre 2 y 6, es decir, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Además, se comprenderá que dicho término "C_2-C_6" incluye cualquier subrango comprendido

entre los valores que definen sus límites, por ejemplo, C_2-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_2-C_3, C_2-C_4, C_2-C_5; en particular C_2-C_3.

Además, según se usa en la presente, el término "C_3-C_6", tal como se emplea en este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "C_3-C_6-cicloalquilo", hace referencia a un grupo cicloalquilo que tiene una cantidad finita de átomos de carbono de entre 3 y 6, es decir 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Además, se comprenderá que dicho término "C_3-C^6" incluye cualquier subrango comprendido entre los valores que definen sus límites, por ejemplo, C_3-C_6, C_4-C_5, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_5-C_6; en particular C_3-C_6.

Además, según se usa en la presente, el término "C_2-C_4", utilizado en todo este texto, por ejemplo en el contexto de "C_2-C_4-alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 4, es decir, 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Además, se comprenderá que dicho término "C_2-C_4" incluye cualquier subrango incluido entre los valores que definen sus límites, por ejemplo, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_4.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos del átomo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda

la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes, y que el resultado de dicha sustitución sea un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables están permitidas pero solamente si dichas combinaciones dan como resultado un compuesto estable.

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a una sustitución opcional con los grupos, los radicales o las porciones especificadas.

El sustituyente de un sistema de anillos se refiere a un sustituyente unido a un sistema de anillos aromático o no aromático en el cual se reemplaza, por ejemplo, un hidrógeno disponible sobre el sistema de anillos.

Según se usa en la presente, el término “uno o más”, por ejemplo, en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se interpretará como “uno, dos, tres, cuatro o cinco”, en particular uno, dos, tres o cuatro, más particularmente uno, dos o tres, más particularmente uno o dos”.

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como aquella en donde por lo menos un átomo

es reemplazado por otro átomo con el mismo número atómico pero con una masa atómica diferente de la masa atómica que habitualmente o predominantemente existe en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y iodo, tales como ^{2}H (deuterio), ^{3}H (tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{129}I e ^{131}I, respectivamente. Algunas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en donde se incorpora uno o más isótopos radioactivos, tal como ^{3}H o ^{14}C, son de utilidad en los estudios de la distribución de tejidos sustrato y/o de fármacos. Los isótopos tritiados y de carbono-14, es decir, ^{14}C, se prefieren en particular por lo fáciles que son de preparar y detectar. Además, la sustitución con isótopos, tal como deuterio, puede conferir determinadas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o menores requerimientos de dosificación, por lo que pueden resultar preferibles bajo determinadas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención generalmente se pueden preparar mediante procedimientos

convencionales conocidos por un especialista en el arte, tal como mediante métodos ilustrativos o mediante las preparaciones que se describen más adelante en los ejemplos usando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

Cuando en la presente se usa la forma en plural de la palabra, los compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y semejantes, se considera que también comprende un solo compuesto, una sal, un polimorfo, un isómero, un hidrato, un solvato o semejantes.

Un "compuesto estable" o una "estructura estable" representa un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir el aislamiento, con un grado de pureza útil para formar una mezcla de reacción y para formularlo en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y la naturaleza de los distintos sustituyentes deseados. Puede haber átomos de carbono asimétricos en la configuración (*R*) o (*S*), lo cual dará como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En determinados casos,

también puede haber asimetría debido a la rotación restringida alrededor de un enlace determinado, por ejemplo, el enlace central que une los dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

Los compuestos de la presente invención pueden contener átomos de azufre que son asimétricos, tal como un grupo sulfóxido o sulfoximina asimétrico, de la siguiente estructura:



, por ejemplo,

en donde * indica los átomos por donde se puede unir el resto de la molécula.

Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la forma cis o trans. Todas estas configuraciones (incluyendo los enantiómeros y los diastereómeros) están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. El alcance de la presente invención también incluye los isómeros y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separadas, puras o parcialmente purificadas de los compuestos de esta invención. La purificación y la separación de dichos materiales se

pueden realizar usando técnicas estándar conocidas en el arte.

Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activo o por formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de los ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltártarico, ditoluiltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas, empleando métodos conocidos en el arte, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos son liberados luego de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para separar isómeros ópticos comprende el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas quirales para HPLC), con o sin una derivatización convencional, elegida óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas quirales de HPLC apropiadas son producidas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchas otros, todas las cuales se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son de

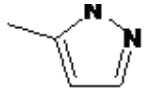
utilidad las separaciones enzimáticas, con o sin una derivatización. De manera similar, los compuestos ópticamente activos de la presente invención se pueden obtener por síntesis quiral, usando materiales de partida ópticamente activos.

Con el fin de diferenciar los distintos tipos de isómeros entre sí, se puede recurrir a la Sección E de las reglas de la IUPAC como referencia (*Pure Appl Chem* 45, 11-30, 1976).

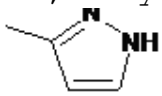
La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, por ejemplo los isómeros R o S, o los isómeros E o Z, en cualquier relación. El aislamiento de un estereoisómero individual, por ejemplo un enantiómero individual o un diastereómero individual, de un compuesto de la presente invención se puede lograr mediante cualquier método del estado del arte adecuado, tal como cromatografía, en especial cromatografía quiral, por ejemplo.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga una unidad pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo,

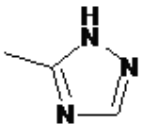
puede existir como un tautómero 1H, o como un tautómero 2H, o aún una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros, o una unidad triazol, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, un tautómero 2H o un tautómero 4H, o aún una mezcla en cualquier cantidad de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H, es decir:



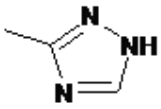
1H-tautómero



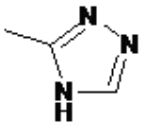
2H-tautómero



1H-tautómero



2H-tautómero



4H-tautómero

.

La presente invención incluye todos los tautómeros posibles de los compuestos de la presente invención como tautómeros individuales o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen en que por lo menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención está oxidado. La presente invención incluye todos dichos posibles N-óxidos.

La presente invención también se relaciona con formas que son de utilidad de los compuestos divulgados en la presente, tales como metabolitos, hidratos,

solvatos, profármacos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables y coprecipitados.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, o como un solvato, en donde los compuestos de la presente invención contienen solventes polares, en particular, por ejemplo, agua, metanol o etanol como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de los solventes polares, en particular de agua, puede estar presente en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de los solvatos estequiométricos, por ejemplo, los hidratos, son posibles los hemi, (semi), mono, sesqui, di, tri, tetra, pentasolvatos o hidratos, respectivamente, etcétera. La presente invención incluye todos dichos hidratos o solvatos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en una forma libre, por ejemplo, como una base libre o como un ácido libre o como un zwiterión, o puede existir en la forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, en particular cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, utilizada habitualmente en el arte farmacéutico.

El término “sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición ácida inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, *et al.*, “*Pharmaceutical Salts*”, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la presente invención que comprenda un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que sea suficientemente ácida, tal como una sal de adición ácida con un ácido inorgánico, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, o con un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanpropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietansulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometansulfónico, dodecilsulfúrico,

etansulfónico, bencensulfónico, para-toluensulfónico, metansulfónico, 2-naftalensulfónico, naftalindisulfónico, ácido alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiociánico.

Además, otra sal farmacéuticamente aceptable apropiada de un compuesto de acuerdo con la presente invención es una sal de metal alcalino suficientemente ácida, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino térreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, diciclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base Sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo, y butilo cloruros, bromuros y ioduros; sulfatos de dialquilo como sulfato

de dimetilo, dietilo y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y ioduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Los especialistas en el arte comprenderán además que las sales de adición ácida de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado utilizando cualquiera de los numerosos métodos conocidos. Como alternativa, se pueden preparar sales de metales alcalinos y alcalino-térreos de los compuestos ácidos de la invención por reacción de los compuestos de la invención con la base apropiada utilizando diversos métodos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales individuales o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

Aún más, la presente invención incluye todas las formas cristalinas, o polimorfos, posibles de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfos individuales, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

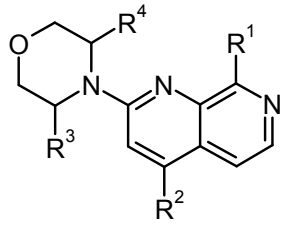
Cuando los radicales en los compuestos de la

presente invención están sustituidos, los radicales pueden estar mono o polisustituidos, a menos que se especifique de otra manera. En el contexto de la presente invención, todos los radicales que aparecen más de una vez se definen de manera independiente entre sí. Se prefiere la sustitución con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes.

En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" incluye la inhibición, el retardación, la comprobación, el alivio, atenuación, restricción, reducción, supresión, rechazo o cura de una enfermedad (el término “enfermedad” incluye, pero en un sentido no taxativo, una condición, un trastorno, una lesión o un problema de salud), o el desarrollo, el transcurso o el progreso de dichos estados y/o los síntomas de dichos estados. El término "terapia" se considera aquí como sinónimo del término "tratamiento".

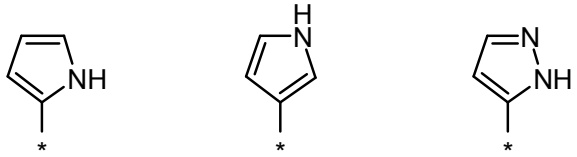
Los términos "prevención", "profilaxis" o "preclusión" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a evitar o reducir el riesgo de contraer, experimentar, padecer o tener una enfermedad o un desarrollo o un avance de dichos estados y/o los síntomas de dichos estados.El tratamiento o la prevención de una enfermedad puede ser parcial o completo.

En otra forma de realización, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I)



(I) en donde:

R^1 representa un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa hidrógeno, halógeno, $-NR^7R^8$, CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, heterocicloalcoxi de entre 3 y 10 miembros, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros, fenilo, heteroarilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$ o $-(PO)(R^{10})_2$,

donde cada C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, heterocicloalcoxi de entre 3 y 10 miembros,

C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con halógeno, OH, $-NR^7R^8$, C_1-C_6-alquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros, heterocicloalquenilo de entre 4 y 6 miembros, fenilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $-NR^8(CO)OR^7$, $-NR^8(CO)$ NR^7R^8, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$ o con un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, con C_1-C_4-alquilo;

donde cada heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con C_1-C_4-alquilo;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o metilo;

R^7, R^8 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o C_1-C_6-alquilo; o

R^7 y R^8 juntos representan un grupo amina cíclica de 4,

5, 6 o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, donde dicho grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S;

R^9 representa C_1-C_4-alquilo o fenilo, donde cada C_1-C_4-alquilo o fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con R^{13};

R^{10} representa C_1-C_4-alquilo; o

R^9 y R^{10} juntos, en el caso de ser un grupo $-N=(SO)R^9R^{10}$, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 5 y 8 miembros;

R^{11} representa hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$ o CN;

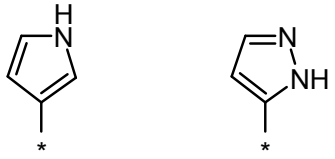
R^{12} representa hidrógeno o C_1-C_4-alquilo;

R^{13} representa halógeno, OH, $-NR^7R^8$, CN, NO_2, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-haloalcoxi, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, $-(CO)OR^7$ o $-(CO)NR^7R^8$;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde:

R^1 representa un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa hidrógeno, fluoro, cloro, CN, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, heterocicloalcoxi de entre 3 y 6 miembros, C_2-C_4-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros, heterocicloalquenilo de entre 4 y 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$,

donde cada C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, heterocicloalcoxi de entre 3 y 6 miembros, C_2-C_4-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con fluoro, cloro, OH, $-NR^7R^8$, C_1-C_4-alquilo, heterocicloalquilo de 5 miembros, fenilo, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$ o

con un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido, una o más veces, con C_1-C_4-alquilo;

donde cada heterocicloalquenilo de entre 4 y 6 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso,con C_1-C_4-alquilo;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o metilo;

R^7, R^8 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o C_1-C_4-alquilo;

R^9 representa C_1-C_4-alquilo;

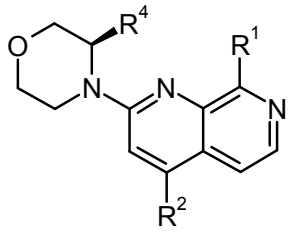
R^{10} representa C_1-C_4-alquilo; o

R^9 y R^{10} juntos, en el caso de ser un grupo $-N=(SO)R^9R^{10}$, representan un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros;

R^{11} representa hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, $-(CO)OR^7$;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib)

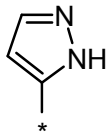


(Ib) ,

en donde R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) *supra* o *infra*.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en donde

R^1 representa:

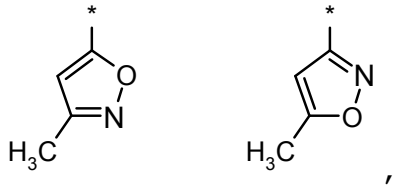


,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa hidrógeno, fluoro, cloro, CN, metilo, C_1-C_4-alcoxi, C_2-C_3-alquenilo, ciclopropilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros, heterocicloalquenilo de entre 4 y 6 miembros, fenilo, piridinilo, tiazolilo, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, donde cada metilo, C_1-C_4-alcoxi, C_2-C_3-alquenilo, ciclopropilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 6

miembros, fenilo, piridinilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con fluoro, cloro, OH, $-NR^7R^8$, metilo, heterocicloalquilo de 5 miembros, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, o con un grupo seleccionado entre:



,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

donde cada heterocicloalquenilo de entre 4 y 6 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, con metilo;

R^4 representa hidrógeno o metilo;

R^7, R^8 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o C_1-C_4-alquilo;

R^9 representa C_1-C_4-alquilo;

R^{10} representa C_1-C_4-alquilo; o

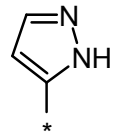
R^9 y R^{10} juntos, en el caso de ser un grupo $-N=(SO)R^9R^{10}$, representan un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros;

R^{11} representa hidrógeno, metilo, $-(CO)OR^7$;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en donde

R^1 representa:

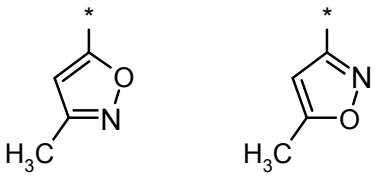


,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa hidrógeno, fluoro, cloro, CN, metilo, ciclopropilo, C_2-C_3-alquenilo, C_1-C_4-alcoxi, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros, fenilo, $-NR^7R^8$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$,

donde cada metilo, C_2-C_3-alquenilo, C_1-C_4-alcoxi, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros, fenilo está opcionalmente sustituido, uno o más veces, en forma independiente en cada caso, con fluoro, cloro, OH, $-NR^7R^8$, C_1-C_4-alquilo, ciclopropilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-hidroxialquilo, bencilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$ o con un grupo seleccionado entre:



,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

donde cada heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, con metilo;

R^7, R^8 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, ciclopropilo o fenilo opcionalmente halogenado;

R^9 representa C_1-C_4-alquilo;

R^{10} representa C_1-C_4-alquilo; o

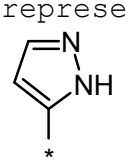
R^9 y R^{10} juntos, en el caso de ser un grupo $-N=(SO)R^9R^{10}$, representan un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros;

R^{11} representa hidrógeno, metilo, $-(CO)OR^7$;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en donde

R^1 representa:



,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa CN, C_1-C_4-alcoxi, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$, ciclopropilo, $-NR^7R^8$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, fenilo, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros , donde cada C_1-C_4-alcoxi, fenilo, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con fluoro, cloro, $-NR^7R^8$, C_1-C_4-alquilo, ciclopropilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-hidroxialquilo, bencilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$;

R^7, R^8 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, ciclopropilo o fenilo opcionalmente halogenado;

R^9 representa C_1-C_4-alquilo;

R^{10} representa C_1-C_4-alquilo; o

R^9 y R^{10} juntos, en el caso de ser un grupo $-N=(SO)R^9R^{10}$, representan un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros;

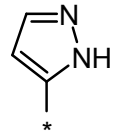
R^{11} representa hidrógeno;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un

hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en donde

R^1 representa:



,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa CN, metoxi, etoxi, propoxi, butiloxi, isopropoxi, metilsulfanilo, ciclopropilo, $-NR^7R^8$, (4-oxido-1,4λ^4-oxatian-4-iliden)amino, fenilo, piridinilo, tiazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, 1,2-oxazolilo, imidazolilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiranilo, piperidinilo, piperazinilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, metansulfonilo, donde cada etoxi, propoxi, butiloxi, fenilo, piridinilo, tiazolilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, 1,2-oxazolilo, imidazolilo, piperidinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con fluoro, cloro, $-NR^7R^8$, metilo, etilo, 2,2-dimetiletilo,

ciclopropilo, trifluorometilo, metoxi, hidroximetilo, bencilo, piperazinilo, $-NR^8(CO)OR^7$, metansulfonilo, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$;

R^7, R^8 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, metilo, 2,2-dimetiletilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilo o fluorofenilo;

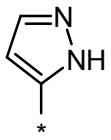
R^{10} representa metilo;

R^{11} representa hidrógeno;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en donde

R^1 representa:



,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa hidrógeno, halógeno, $-NR^7R^8$, CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, heterocicloalcoxi de entre 3 y 10 miembros, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros, fenilo, heteroarilo, $-(CO)OR^7$,

$-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilosililo, dimetilfenilsililo, isopropilodimetilsililo, tert-butildifenilsililo, tert-butildimetilsililo, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$ o $-(PO)(R^{10})_2$,

donde cada C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, heterocicloalcoxi de entre 3 y 10 miembros, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con halógeno, OH, $-NR^7R^8$, C_1-C_6-alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $NR^8(CO)OR^7$, $-NR^8(CO)\ NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$ o con un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, con C_1-C_4-alquilo;

donde cada heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con C_1-C_4-alquilo;

R^3, R^4 representan, en forma independiente en cada caso, hidrógeno o metilo;

R^7, R^8 representan, en forma independiente en cada caso, hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo o fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con halógeno; o

R^7 y R^8 representan juntos un grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, donde dicho grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S;

R^9 representa C_1-C_4-alquilo o fenilo, donde cada C_1-C_4-alquilo o fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con R^{13};

R^{10} representa C_1-C_4-alquilo; o

R^9 y R^{10} juntos, en el caso del grupo $-N=(SO)R^9R^{10}$, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 5 y 8 miembros;

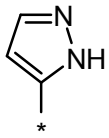
R^{11} representa hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$ o CN;

R^{12} representa hidrógeno o C_1-C_4-alquilo;

R^{13} representa halógeno, OH, $-NR^7R^8$, CN, NO_2, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-haloalcoxi, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, $-(CO)OR^7$ o $-(CO)NR^7R^8$.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención abarca compuestos de fórmula general (Ib), en donde

R^1 representa:



,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula;

R^2 representa hidrógeno, halógeno, $-NR^7R^8$, CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, heterocicloalcoxi de entre

3 y 10 miembros, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros, fenilo, heteroarilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$ o $-(PO)(R^{10})_2$,

donde cada C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, heterocicloalcoxi de entre 3 y 10 miembros, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con halógeno, OH, $-NR^7R^8$, C_1-C_6-alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $NR^8(CO)OR^7$, $-NR^8(CO)$ NR^7R^8, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$,-$N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$ o con un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, con

C_1-C_4-alquilo;

donde cada heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con C_1-C_4-alquilo;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o metilo;

R^7, R^8 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo o fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con halógeno; o

R^7 y R^8 juntos representan un grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con un sustituyente seleccionado entre C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, donde dicho grupo amina cíclica de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S;

R^9 representa C_1-C_4-alquilo o fenilo, donde cada C_1-C_4-alquilo o fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con R^{13};

R^{10} representa C_1-C_4-alquilo; o

R^9 y R^{10} juntos, en el caso de ser un grupo $-N=(SO)R^9R^{10}$, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 5 y 8 miembros;

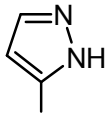
R^{11} representa hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$ o CN;

R^{12} representa hidrógeno o C_1-C_4-alquilo;

R^{13} representa halógeno, OH, $-NR^7R^8$, CN, NO_2, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-haloalcoxi, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, $-(CO)OR^7$ o $-(CO)NR^7R^8$.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en donde

R^1 representa:



,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa hidrógeno, halógeno, $-NR^7R^8$, CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, heterocicloalcoxi de entre 3 y 10 miembros, C_2-C_4-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros, fenilo, heteroarilo, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, –

$(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$,

donde cada C_1-C_6-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con

halógeno, OH, amino, $-NR^7R^8$, C_1-C_4-alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo, C_1-C_2-haloalquilo, C_1-C_3-alcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$, o con un grupo heteroarilo;

donde cada heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con metilo;

R^4 representa hidrógeno o metilo;

R^7, R^8 representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo o fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con halógeno;

R^9 representa C_1-C_4-alquilo o fenilo, donde cada C_1-C_4-alquilo o fenilo está opcionalmente sustituido,

una o más veces, en forma independiente en cada caso, con R^{13};

R^{10} representa C_1-C_4-alquilo; o

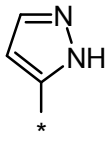
R^9 y R^{10} juntos, en el caso de ser un grupo $-N=(SO)R^9R^{10}$, representan un grupo heterocicloalquilo de entre 5 y 8 miembros;

R^{11} representa hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$ o CN;

R^{13} representa halógeno, OH o C_1-C_6-alcoxi.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en donde

R^1 representa:



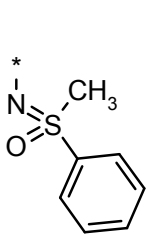
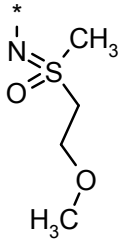
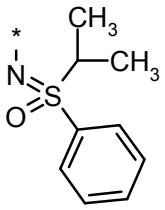
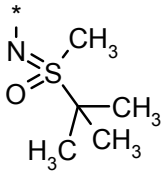
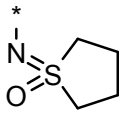
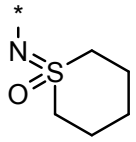
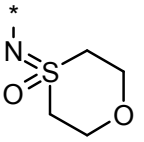
,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa hidrógeno, cloro,—amino, propilamino, dimetilamino, metil(propil)amino, metil(2-metilpropil)amino, 2,2-dimetilpropil(metil)amino, ciclopropil(metil)amino, metil(fenil)amino, CN, metilo, etilo, propan-2-ilo, 3-metilbutan-2-ilo, pentan-3-ilo, hexan-2-ilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, 2-metil-propan-1-iloxi, propan-2-iloxi, (2-oxotetrahidrofuran-3-

il)oxi, propenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, azetidinilo,—pirrolidinilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-2-ona, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 3-oxo-piperazin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazinan-3-ilo, 1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, 1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-ilo, 1,3,3-trimetil-6-azabiciclo[3.2.1]oct-6-ilo, (3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-ilo, (1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 1,1-dioxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, fenilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo, indolilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1H-pirrolo[2,3-

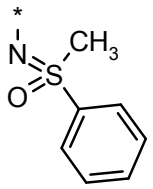
b]piridin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-ilo, -(CO)NH_2, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo, fenilsulfonilo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propan-2-ilsulfinilo, fenilsulfinilo, metilsulfanilo, etilsulfanilo, propan-2-ilsulfanilo, fenilsulfanilo, -N=(SO)dimetilo, -N=(SO)dietilo,


,

,

,

,

,

,

,

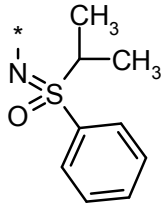
donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula, -(PO)(O-metil)$_{2}$——-(PO)(O-etil)metilo, -(PO)(O-2-metilpropil)metilo, -(PO)(O-etil)2-metilpropilo, -(PO)dimetilo, -(PO)dietilo,

donde cada metilo, etilo, propan-2-ilo, 3-metilbutan-2-ilo, pentan-3-ilo, hexan-2-ilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, metoxi, etoxi, propoxi, 2-metil-propan-1-iloxi, butoxi, ciclopropilo, ciclohexilo, azetidinilo, pirrolidinilo,

piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 3-oxo-piperazin-1-ilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo,



o



está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con

fluoro, cloro, bromo, OH, amino, -NH-ciclopropilo, dimetilamino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, 2-metilpropilo, *tert*-butilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-metil-2-hidroxipropan-1-ilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, bencilo, fluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, metoximetilo, ciclopropilo, ciclobutilo , tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo, -(CO)O-metilo, (CO)O-*tert*-butilo, -(CO)NH_2, -(CO)NH-metilo, -(CO)NH-*tert*-butilo, -(CO)dimetilamino, -(CO)piperidin-1-ilo, -(CO)NH-ciclopropilo, -NH(CO)metilo, -NH(CO)O-*tert*-butilo, metilsulfonilo,

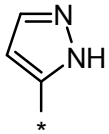
etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo, fenilsulfonilo, metilsulfanilo, -(SO_2)NR^7R^8, NH(SO_2)metilo,-((SO)=NH)metilo, -((SO)=NH)etilo, -((SO)=NH)propan-2-ilo, -((SO)=N-metil)metilo, -((SO)=N-(CO)O-etil)metilo, -((SO)=N-(CN))metilo, -((SO)=N-(CO)NH-etil)metilo, -(PO)(O-metil)$_2$, -(PO)(OH)(O-metilo) o con furanilo o pirazolilo,

donde cada 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con metilo;

R^4 representa hidrógeno o metilo.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en donde

R^1 representa:



,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa 2,2-dimetilpropil(metil)amino, ciclopropil(metil)amino, metil(fenil)amino, 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, tetrahidro-2H-

piranilo, tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidinilo, piperazinilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo o 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-ilo,

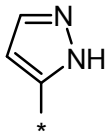
donde cada 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo o piridinilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, en forma independiente en cada caso, con

fluoro, cloro, OH, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *tert*-butilo, hidroximetilo, bencilo, fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, -(CO)O-metilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo o -((SO)=NH)metilo;

R^4 representa metilo.

De acuerdo con otra forma de realización la presente invención cubre compuestos de fórmula general (Ib), en donde

R^1 representa:



,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

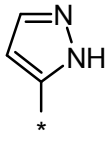
R^2 representa tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidinilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, piridinilo o 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-ilo, donde cada piperidinilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo o piridinilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con

fluoro, amino, metilo, etilo, propan-2-ilo, hidroximetilo, metoxi, ciclopropilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo o -((SO)=NH)metilo;

R^4 representa metilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (Ib), en donde

R^1 representa:



,

donde * indica el punto de unión de dicho

grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa 2,2-dimetilpropil(metil)amino, ciclopropil(metil)amino, metil(fenil)amino, 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo o 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-ilo,

donde cada 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, , 1,2-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, en forma independiente en cada caso, con

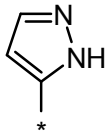
fluoro, cloro, OH, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *tert*-butilo, hidroximetilo, bencilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, -

(CO)O-metilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo o -((SO)=NH)metilo;

R^4 representa metilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (Ib), en donde

R^1 representa:



,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidin-4-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, piridin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-ilo,

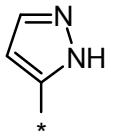
donde cada piperidin-4-ilo, fenilo,pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con

fluoro, OH, amino, metilo, etilo, propan-2-ilo, hidroximetilo, 2-fluoroetilo, metoxi, ciclopropilo, etilsulfonilo, metilsulfanilo ,-((SO)=NH)metilo,

R^4 representa metilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (Ib), en donde

R^1 representa:



,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa fenilo, pirazolilo, tiofenilo o piridinilo,

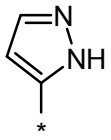
donde cada fenilo, pirazolilo, tiofenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con

fluoro, cloro, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *tert*-butilo, bencilo, fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo, -((SO)=NH)metilo,

R^4 representa metilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (Ib), en donde

R^1 representa:



,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa fenilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo o piridin-3-ilo, piridin-4-ilo,

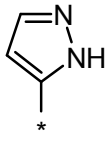
donde cada fenilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo,está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con

fluoro, cloro, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *tert*-butilo, bencilo, fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo, -((SO)=NH)metilo,

R^4 representa metilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (Ib), en donde

R^1 representa:



,

donde * indica el punto de unión de dicho

grupo con el resto de la molécula;

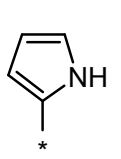
R^2 representa fenilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo o piridin-3-ilo,

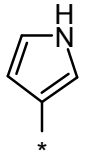
donde cada fenilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo o piridin-3-ilo,está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con

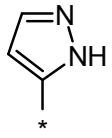
fluoro, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *tert*-butilo, bencilo, fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo, -((SO)=NH)metilo,

R^4 representa metilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^1 representa un grupo seleccionado entre



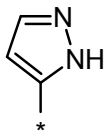




,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

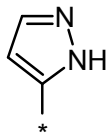
En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^1 representa un grupo seleccionado entre

,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^1 representa



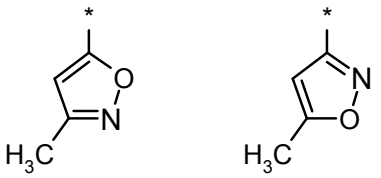
,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^2 representa hidrógeno, fluoro, cloro, CN, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, heterocicloalcoxi de entre 3 y 6 miembros, C_2-C_4-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros, heterocicloalquenilo de entre 4 y 6 miembros, fenilo, piridinilo, tiazolilo, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$,

donde cada C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, heterocicloalcoxi de entre 3 y 6 miembros, C_2-C_4-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo, piridinilo o tiazolilo

está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con fluoro, cloro, OH, $-NR^7R^8$, C_1-C_4-alquilo, heterocicloalquilo de 5 miembros, fenilo, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$ o un grupo seleccionado entre:



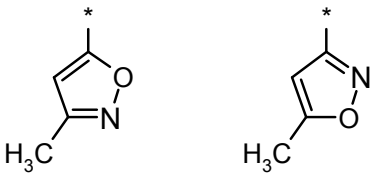
donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

donde cada heterocicloalquenilo de entre 4 y 6 miembros está opcionalmente sustituido, uno o más veces, con C_1-C_4-alquilo.

En otra forma de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^2 representa hidrógeno, fluoro, cloro, CN, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, heterocicloalcoxi de entre 3 y 6 miembros, C_2-C_3-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros, heterocicloalquenilo de entre 4 y 6 miembros, fenilo, piridinilo, tiazolilo, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$,

donde cada C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, heterocicloalcoxi de entre 3 y 6 miembros, C_2-C_4-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de

entre 3 y 6 miembros, fenilo, piridinilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con fluoro, cloro, OH, $-NR^7R^8$, C_1-C_4-alquilo, heterocicloalquilo de 5 miembros, fenilo, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$ o un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

donde cada heterocicloalquenilo de entre 4 y 6 miembros está opcionalmente sustituido, uno o más veces, en forma independiente en cada caso, con C_1-C_4-alquilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I) o (Ib), en donde R^2 representa hidrógeno, halógeno, $-NR^7R^8$, CN, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, heterocicloalcoxi de entre 3 y 10 miembros, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros, fenilo, heteroarilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$ o –

$(PO)(R^{10})_2$,

donde cada C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, heterocicloalcoxi de entre 3 y 10 miembros, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con halógeno, OH, $-NR^7R^8$, C_1-C_6-alquilo opcionalmente sustituido con hidroxi o fenilo, C_1-C_6-haloalquilo, C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $-NR^8(CO)OR^7$, $-NR^8(CO)\ NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$ o con un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, con C_1-C_4-alquilo;

donde cada heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros está opcionalmente sustituido, uno o más veces, en forma independiente en cada caso, con C_1-C_4-alquilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en

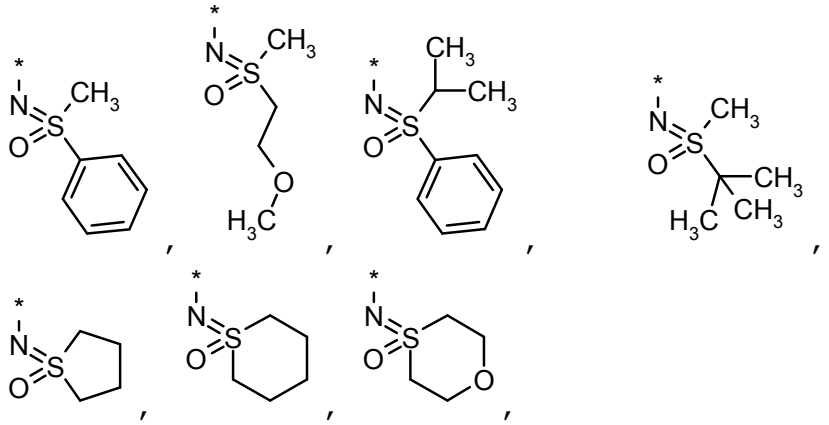
donde R^2 representa CN, metoxi, etoxi, propoxi, butiloxi, isopropoxi, metilsulfanilo, ciclopropilo, -NR^7R^8 , (4-oxido-1,4λ^4-oxatian-4-iliden)amino, fenilo, piridinilo, tiazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, 1,2-oxazolilo, imidazolilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiranilo, piperidinilo, piperazinilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, metansulfonilo, -((SO)=NR^{11})R^{10},

donde cada etoxi, propoxi, butiloxi, fenilo, piridinilo, tiazolilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, 1,2-oxazolilo, imidazolilo, piperidinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido, uno o más veces, en forma independiente en cada caso, con fluoro, cloro, -NR^7R^8, metilo, etilo, 2,2-dimetiletilo, ciclopropilo, trifluorometilo, metoxi, hidroximetilo, bencilo, piperazinilo, -NR^8(CO)OR^7, metansulfonilo, S-metilsulfonimidoilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^2 representa hidrógeno, cloro,——amino, propilamino, dimetilamino, metil(propil)amino, metil(2-metilpropil)amino, 2,2-dimetilpropil(metil)amino, ciclopropil(metil)amino, metil(fenil)amino, CN, metilo, etilo, propan-2-ilo, 3-metilbutan-2-ilo, pentan-3-ilo,

hexan-2-ilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, 2-metil-propan-1-iloxi, propan-2-iloxi, (2-oxotetrahidrofuran-3-il)oxi, propenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, azetidinilo,—pirrolidinilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-2-ona, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 3-oxo-piperazin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazinan-3-ilo, 1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, 1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-ilo, 1,3,3-trimetil-6-azabiciclo[3.2.1]oct-6-ilo, (3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-ilo, (1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 1,1-dioxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, fenilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo, indolilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1H-

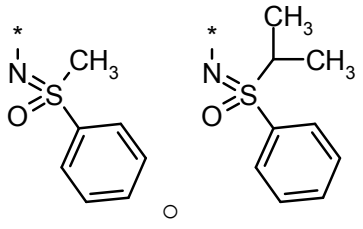
pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-ilo, -(CO)NH_2, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo, fenilsulfonilo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propan-2-ilsulfinilo, fenilsulfinilo, metilsulfanilo, etilsulfanilo, propan-2-ilsulfanilo, fenilsulfanilo, -N=(SO)dimetilo, -N=(SO)dietilo,



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula, -(PO)(O-metil)$_2$, -(PO)(O-etil)metilo, -(PO)(O-2-metilpropil)metilo, -(PO)(O-etil)2-metilpropilo, -(PO)dimetilo, -(PO)dietilo,

donde cada metilo, etilo, propan-2-ilo, 3-metilbutan-2-ilo, pentan-3-ilo, hexan-2-ilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, metoxi, etoxi, propoxi, 2-metil-propan-1-iloxi, butoxi, ciclopropilo, ciclohexilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 3-oxo-

piperazin-1-ilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo,



o

está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con

fluoro, cloro, bromo, OH, amino, -NH-ciclopropilo, dimetilamino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, 2-metilpropilo, *tert*-butilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-metil-2-hidroxipropan-1-ilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, bencilo, fluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, metoximetilo, ciclopropilo, ciclobutilo , tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo, -(CO)O-metilo, (CO)O-*tert*-butilo, -(CO)NH_2, -(CO)NH-metilo, -(CO)NH-*tert*-butilo, -(CO)dimetilamino, -(CO)piperidin-1-ilo, -(CO)NH-ciclopropilo, -NH(CO)metilo, -NH(CO)O-*tert*-butilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo,

fenilsulfonilo, metilsulfanilo, -$(SO_2)NR^7R^8$, NH(SO_2)metilo,-((SO)=NH)metilo, -((SO)=NH)etilo, -((SO)=NH)propan-2-ilo, -((SO)=N-metil)metilo, -((SO)=N-(CO)O-etil)metilo, -((SO)=N-(CN))metilo, -((SO)=N-(CO)NH-etil)metilo, -(PO)(O-metil)$_2$,-(PO)(OH)(O-metilo) o con furanilo, pirazolilo,

donde cada 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente en cada caso, con metilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde

R^2 representa 2,2-dimetilpropil(metil)amino, ciclopropil(metil)amino, metil(fenil)amino, 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidinilo, piperazinilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-ilo,

donde cada 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, en forma independiente en cada caso, con

fluoro, cloro, OH, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *tert*-butilo, hidroximetilo, bencilo, fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, -(CO)O-metilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo, -((SO)=NH)metilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde

R^2 representa tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidinilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, piridinilo, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-ilo,

donde cada piperidinilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, piridinilo, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con

fluoro, amino, metilo, etilo, propan-2-ilo,

hidroximetilo, metoxi, ciclopropilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo, -((SO)=NH)metilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde

R^2 representa 2,2-dimetilpropil(metil)amino, ciclopropil(metil)amino, metil(fenil)amino, 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo o 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-ilo,

donde cada 3-metilbutan-2-ilo, ciclopropilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, en forma

independiente en cada caso, con

fluoro, cloro, OH, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *tert*-butilo, hidroximetilo, bencilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, -(CO)O-metilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo o -((SO)=NH)metilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde

R^2 representa tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, piperidin-4-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, fenilo, pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, piridin-3-ilo o 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-ilo,

donde cada piperidin-4-ilo, fenilo,pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo o piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con

fluoro, OH, amino, metilo, etilo, propan-2-ilo, hidroximetilo, 2-fluoroetilo, metoxi, ciclopropilo, etilsulfonilo, metilsulfanilo o -((SO)=NH)metilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I) o (Ib), en donde R^2 representa heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con fluoro, cloro, metilo, etilo, 2,2-dimetiletilo, ciclopropilo, trifluorometilo, metoxi, bencilo o metansulfonilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde

R^2 representa fenilo, pirazolilo, tiofenilo o piridinilo,

donde cada fenilo, pirazolilo, tiofenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con

fluoro, cloro, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *tert*-butilo, bencilo, fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo o -((SO)=NH)metilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde

R^2 representa fenilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-

ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo,

donde cada fenilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con

fluoro, cloro, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *tert*-butilo, bencilo, fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo o -((SO)=NH)metilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde

R^2 representa fenilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo o piridin-3-ilo,

donde cada fenilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo o piridin-3-ilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con

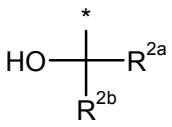
fluoro, amino, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, *tert*-butilo, bencilo, fluoroetilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, metilsulfonilo, metilsulfanilo

o -((SO)=NH)metilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I) o (Ib), en donde R^2 representa heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con cloro, metilo, etilo, 2,2-dimetiletilo, ciclopropilo, trifluorometilo, bencilo, metansulfonilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I) o (Ib), en donde R^2 representa piridinilo, tiazolilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, donde cada piridinilo, tiazolilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma independiente en cada caso, con fluoro, cloro, metilo, etilo, 2,2-dimetiletilo, ciclopropilo, trifluorometilo, metoxi, bencilo, metansulfonilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^2 representa un grupo



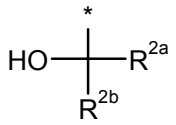
donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

donde R^{2a} representa C_1-C_4-alquilo y R^{2b} representa C_1-

C_4-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo o un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, donde cada C_1-C_4-alquilo está opcionalmente sustituido, en forma independiente en cada caso, una o más veces, con fluoro, o

R^{2a} y R^{2b} representan juntos un grupo C_3-C_6-cicloalquilo o un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^2 representa un grupo



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

donde R^{2a} representa metilo y R^{2b} representa C_1-C_4-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo o un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros o

R^{2a} y R^{2b} representan juntos un grupo C_3-C_6-cicloalquilo o un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa metilo y R^4 representa H.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa H y R^4 representa metilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa H y R^4 representa H.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa metilo y R^4 representa metilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^4 representa H o metilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^4 representa H.

En una forma de realización preferida la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^4 representa metilo.

En otra forma de realización preferida la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^4 representa metilo en la configuración absoluta R.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^7 representa hidrógeno y R^8 representa hidrógeno.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en

donde R^7 representa hidrógeno y R^8 representa C_1-C_4-alquilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^7 representa C_1-C_4-alquilo y R^8 representa C_1-C_4-alquilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^9 representa metilo, etilo, propilo o fenilo opcionalmente sustituido con R^{13}.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^{10} representa metilo, etilo o propilo.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^{11} representa hidrógeno, metilo, etilo o $-(CO)OR^7$.

En otra forma de realización la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^{12} representa hidrógeno, metilo, etilo o propilo.

En otra forma de realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^2 representa un grupo $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, donde R^{10}, R^{11}, R^{12} representan, en forma independiente en cada caso, C_1-C_4-alquilo, fenilo o bencilo.

En otra forma de realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^2 representa un grupo $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$ seleccionado entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilosililo, dimetilfenilsililo, isopropilodimetilsililo, tert-butildifenilsililo, tert-butildimetilsililo.

En otra forma de realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^{10}, R^{11}, R^{12} representan, en forma independiente en cada caso, C_1-C_4-alquilo, fenilo o bencilo.

En otra forma de realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^{10}, R^{11}, R^{12} representan, en forma independiente en cada caso, metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, fenilo o bencilo.

En otra forma de realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^{10}, R^{11}, R^{12} representan, en forma independiente en cada caso, metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, o fenilo.

En otra forma de realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula (I) o (Ib), en donde R^{10}, R^{11}, R^{12} representan, en forma independiente en cada caso, metilo, etilo, o fenilo.

En una forma de realización adicional la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o (Ib), de

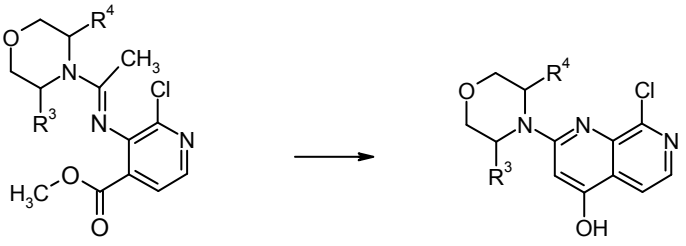
acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente, en forma de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Debe comprenderse que la presente invención se relaciona con cualquier subcombinación dentro de cualquier forma de realización o aspecto de la presente invención de compuestos de fórmula general (I) o (Ib), *supra*.

Aun más particularmente, la presente invención cubre los compuestos del título de fórmula general (I) o (Ib), que se decriben en la sección de Ejemplos de este documento, *infra*.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre métodos para preparar compuestos de la presente invención, donde dichos métodos comprenden los pasos descritos a continuación en los esquemas 1 a 6 y/o en la Sección Experimental.

En particular, la presente invención cubre un método para preparar compuestos de fórmula general 5,

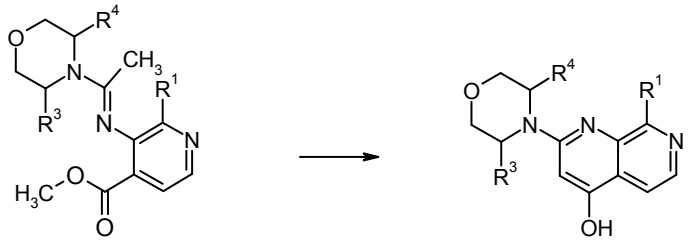


caracterizado porque los compuestos de fórmula general 4, en donde R^3 y R^4 tienen los mismos significados que los definidos para los compuestos de fórmula general (I) o (Ib), se hacen reaccionar en un solvente orgánico a una temperatura entre -20°C y el punto de ebullición del solvente, preferentemente entre -5°C y 30°C, usando una base fuerte para obtener compuestos de fórmula general (5).

La preparación de los compuestos de fórmula general 5 puede llevarse a cabo en un solvente orgánico aprótico, preferentemente en tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

Las bases fuertes preferidas que pueden usarse para la preparación de los compuestos de fórmula general 5 son LiHMDS, KHMDS, NaHMDS o LDA.

En particular, la presente invención cubre un método para preparar compuestos de fórmula general 8,



7 **8**

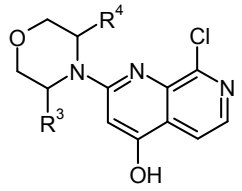
caracterizado porque los compuestos de fórmula general 7, en donde R^1, R^3 y R^4 tienen los mismos significados que los definidos para los compuestos de fórmula general (I) o (Ib), se hacen reaccionar en un solvente

orgánico a una temperatura entre -20°C y el punto de ebullición del solvente, preferentemente entre -5°C y 30°C, usando una base fuerte para obtener compuestos de fórmula general (8).

La preparación de los compuestos de fórmula general 8 puede llevarse a cabo en un solvente orgánico aprótico, preferentemente en tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

Las bases fuertes preferidas que pueden usarse para la preparación de los compuestos de fórmula general 8 son LiHMDS, KHMDS, NaHMDS o LDA.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los métodos descritos en la presente. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula general 5,

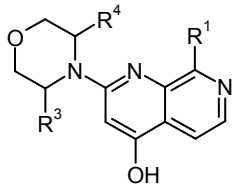


5

en donde R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) *supra*.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente

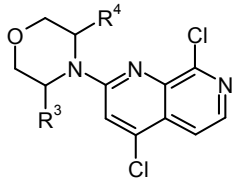
invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los métodos descritos en la presente. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula general 8,



8 ,

en donde R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) *supra*.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los métodos descritos en la presente. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula general 9,

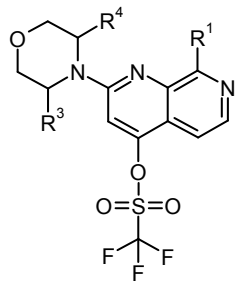


9 ,

en donde R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) *supra*.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente

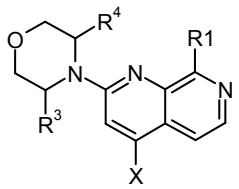
invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los métodos descritos en la presente. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula general 11,



11

en donde R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) *supra*.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los métodos descritos en la presente. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula general 12,

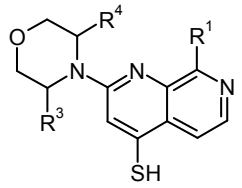


12 ,

en donde R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el

compuesto de fórmula general (I) o (Ib), *supra*, y X es cloro, bromo o iodo.

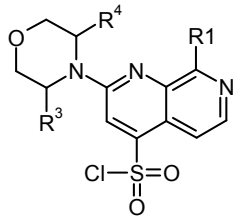
De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los métodos descritos en la presente. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula general 15,



15 ,

en donde R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) *supra*.

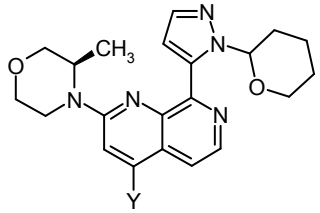
De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los métodos descritos en la presente. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula general 16,



16 ,

en donde R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) *supra*.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (Ib), particularmente en los métodos descritos en la presente. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula general 39,

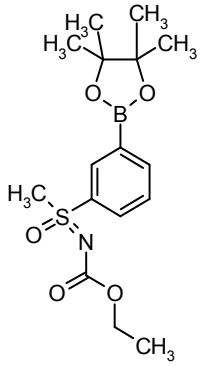


39 ,

en donde Y representa OH, $-O-SO_2-CF_3$, Cl, Br, I, SH o $-SO_2Cl$, preferentemente OH, $-O-SO_2-CF_3$ o Cl.

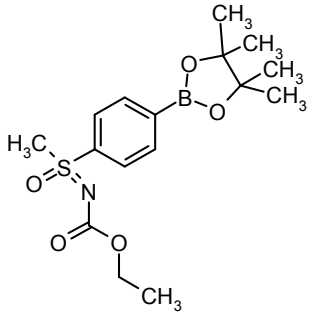
De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los métodos descritos en la

presente. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula



(también mencionado como 4,4,5,5-tetrametil-(3-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano).

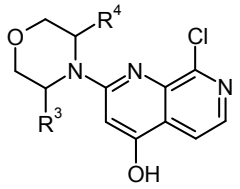
De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o (Ib), particularmente en los métodos descritos en la presente. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula



(también mencionado como 4,4,5,5-tetrametil-(4-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-1,3,2-

dioxaborolano).

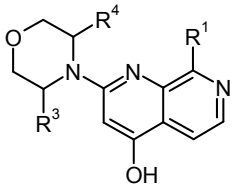
De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general 5,



5

en donde R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) *supra*, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o (Ib) como se define *supra*.

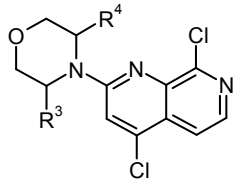
De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general 8,



8 ,

en donde R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) *supra*, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o (Ib) como se define *supra*.

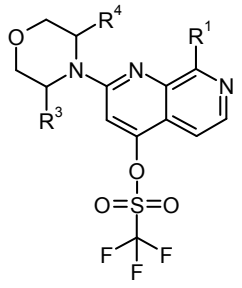
De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general 9,



9 ,

en donde R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) *supra*, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o (Ib) como se define *supra*.

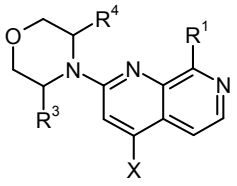
De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general 11,



11 ,

en donde R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) *supra*, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o (Ib) como se define *supra*.

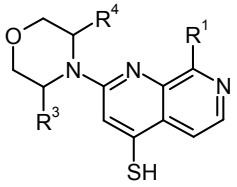
De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general 12,



12 ,

en donde R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib), *supra*, y X es cloro, bromo o iodo, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o (Ib) como se define *supra*.

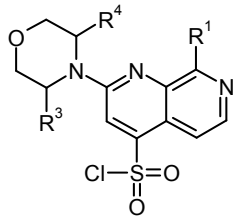
De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general 15,



15 ,

en donde R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) *supra*, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o (Ib) como se define *supra*.

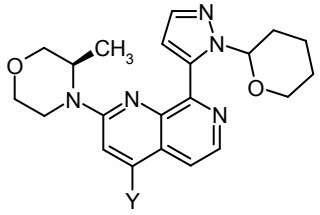
De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general 16,



16 ,

en donde R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ib) *supra*, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o (Ib) como se define *supra*.

De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general 39,



39 ,

en donde Y representa OH, $-O-SO_2-CF_3$, Cl, Br, I, SH o $-SO_2Cl$, preferentemente OH, $-O-SO_2-CF_3$ o Cl para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) o (Ib) como se define *supra*.

Los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) de acuerdo con la invención presenta un valioso espectro de acción que no se podría haber predicho. Por lo tanto, son adecuados para su uso como medicamentos en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en

humanos y animales.

En particular, se ha encontrado sorprendentemente que dichos compuestos de la presente invención inhiben eficazmente la ATR quinasa y por ello se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades mediadas por la ATR quinasa, en particular de enfermedades hiperproliferativas.

La presente invención se relaciona con un método para usar los compuestos y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, en el tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades hiperproliferativas. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular y/o para producir apoptosis. Este método comprende administrar a un mamífero que lo necesita, en particular un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención que sea eficaz para tratar dicha enfermedad. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero en un sentido no taxativo, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cáncer de mama, del tracto respiratorio, de cerebro, de los órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario,

oftalmológico, de hígado, de piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, en un sentido no taxativo, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, en un sentido no taxativo, carcinomas de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, así como adenomas bronquiales y blastomas pleuropulmonares.

Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, en un sentido no taxativo gliomas del tallo cerebral y del hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodermales y pineales.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, en un sentido no taxativo, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, en un sentido no taxativo, cáncer del endometrio, de cuello de útero, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, en un sentido no taxativo, cáncer anal, de colon,

colorrectales, esofágico, de vejiga, gástricos, pancreáticos, rectales, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero en un sentido no taxativo, cáncer de vejiga, de pene, de riñón, de la pelvis renal, de uréter, uretral y papilar renal humano.

Los cánceres oftalmológicos incluyen, en un sentido no taxativo, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, en un sentido no taxativo, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, en un sentido no taxativo, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células cutáneas de Merkel y cáncer cutáneo distinto del melanoma.

Los distintos tipos de cáncer de cabeza y cuello incluyen, pero en un sentido no taxativo, de laringe, de hipofaringe, nasofaringeo, orofaringeo, de labio y de la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero en un sentido no taxativo, linfoma

relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, en un sentido no taxativo, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, en un sentido no taxativo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogénica crónica y leucemia de las células pilosas.

Estos trastornos han sido todos bien caracterizados en humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La presente invención se relaciona con el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas con una señalización de ATM deficiente y/o una función p53 deficiente, en particular de carcinoma de pulmón, en particular de cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, linfomas, gliomas y cáncer de ovario.

En particular, la presente invención se relaciona con el tratamiento de carcinoma de pulmón, en

particular cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, linfomas, en particular un linfoma difuso de células B grandes (DLBC) y linfoma de células del manto (MCL), cáncer de próstata, en particular cáncer de próstata resistente a la castración, gliomas y cáncer de ovario

La presente invención provee además el uso de los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) y/o de las composiciones farmacéuticas de la presente invención en la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial de las enfermedades mencionadas previamente, en particular de una enfermedad hiperproliferativa.

Un objeto adicional de la presente invención es el uso de los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) y/o de las composiciones farmacéuticas de la presente invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, en particular los trastornos mencionados previamente.

La presente invención se relaciona además con los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) para su uso en un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad, en particular de una enfermedad hiperproliferativa.

La presente invención provee además un método de

tratamiento y/o de profilaxis de enfermedades, en especial de las enfermedades mencionadas previamente, en particular de una enfermedad hiperproliferativa, usando una cantidad eficaz de los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) y/o de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La presente invención provee además los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) y/o de las composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial de las enfermedades mencionadas previamente, en particular de una enfermedad hiperproliferativa. La presente invención provee además los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) y/o de las composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas previamente, en particular de una enfermedad hiperproliferativa.

La presente invención provee además una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula general (I) o (Ib), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, con

uno o más excipientes, en particular excipientes farmacéuticamente adecuados, que son inertes y no tóxicos. Se pueden usar procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones farmacéuticas en formas de dosificación apropiadas.

Aún más, la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas, en particular con medicamentos, que comprenden por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, y con su uso para los fines mencionados previamente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables son no tóxicos, preferiblemente son no tóxicos e inertes. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros,

- rellenos y excipientes (por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina, tal como, por ejemplo, Avicel®, lactosa, manitol, almidón, fosfato de calcio tal como, por ejemplo, Di-Cafos®),
- bases de ungüentos (por ejemplo, jalea de petróleo, parafinas, triglicéridos, ceras, cera de lana, alcoholes de cera de lana, lanolina, ungüentos hidrofílicos, polietilenglicoles),
- bases para supositorios (por ejemplo, polietilenglicoles, manteca de cacao, grasas duras)

- solventes (por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, aceites grasos de triglicéridos de longitud de cadena mediana, polietilenglicoles líquidos, parafinas),
- agentes tensioactivos, emulsionantes, dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos tal como, por ejemplo, Lanette®, ésteres de ácidos grasos de sorbitán tal como, por ejemplo, Span®, polioxietilenésteres de ácidos grasos de sorbitán tal como, por ejemplo, Tween®, polioxietilenglicéridos de ácidos grasos tal como, por ejemplo, Cremophor®, polioxetilenésteres de ácidos grasos, polioxietilenéteres de alcoholes grasos, glicerol ésteres de ácidos grasos, poloxámeros tal como, por ejemplo, Pluronic®),
- soluciones amortiguadoras y también ácidos y bases (por ejemplo fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, solución de hidróxido de sodio, carbonato de amonio, trometamol, trietanolamina)
- agentes de isotonicidad (por ejemplo glucosa, cloruro de sodio),
- adsorbentes (por ejemplo silicios altamente dispersos)

- agentes para aumentar la viscosidad, formadores de geles, espesantes y/o aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos tal como, por ejemplo, Carbopol®, alginatos, gelatina),
- desintegrantes (por ejemplo, almidón modificado, carboximetilcelulosa de sodio, almidón glicolado de sodio tal como, por ejemplo, Explotab®, polivinilpirrolidona entrecruzada, croscarmelosa de sodio tal como, por ejemplo, AcDiSol®),
- reguladores de flujo, lubricantes, deslizantes y agentes desmoldeantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, silicios altamente dispersos tal como, por ejemplo, Aerosil®),
- materiales de recubrimiento (por ejemplo, azúcar, goma laca) y formadores de películas para membranas de películas o de difusión que se disuelven rápidamente o de una manera modificada (por ejemplo, polivinilpirrolidonas tal como, por ejemplo, Kollidon®, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, poliacrilatos,

polimetacrilatos tal como, por ejemplo, Eudragit®),

- materiales para cápsulas (por ejemplo, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa),
- polímeros sintéticos (por ejemplo, poliláctidos, poliglicólidos, poliacrilatos, polimetacrilatos tal como, por ejemplo, Eudragit®, polivinilpirrolidonas tal como, por ejemplo, Kollidon®, alcoholes polivinílicos, acetatos de polivinilo, óxidos de polietileno, polietilenglicoles y sus copolímeros y copolímeros de bloques),
- plastificadores (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),
- mejoradores de la penetración,
- estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tal como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo),
- conservantes (por ejemplo, parabenos, ácido sórbico, tiomersal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina, benzoato de sodio),
- colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio),

- saborizantes, endulzantes, enmascaradores de sabores y/u olores.

Otros ingredientes y procedimientos se describen en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en la presente a modo de referencia: Powell, M.F. *et al,* "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999) Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. *et al*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171.

La presente invención se relaciona además con una combinación farmacéutica, en particular un medicamento, que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención y por lo menos uno o más ingredientes activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas previamente.

La presente invención provee además una combinación farmacéutica que comprende:

uno o más ingredientes activos seleccionados entre

un compuesto de la fórmula general (I) o (Ib), y

uno o más ingredientes activos seleccionados entre sustancias antihiperproliferativas, citostáticas o citotóxicas para el tratamiento de cáncer.

En la presente invención, el término "combinación" se usa de una manera conocida por los especialistas en el arte, y se puede tratar de una combinación fija, una combinación no fija o un conjunto de partes.

En la presente invención, una "combinación fija" se usa de una manera conocida por los especialistas en el arte, y se define como una combinación en donde, por ejemplo, un primer ingrediente activo y un segundo ingrediente activo están presentes juntos en una dosificación individual o una sola entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica donde están presentes un primer ingrediente activo y un segundo ingrediente activo combinados para una administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica donde un primer ingrediente activo y un segundo ingrediente activo están presentes en una unidad, pero no combinados en una mezcla.

En la presente invención, una combinación no fija o un "conjunto de partes" se usa de una manera conocida

por los especialistas en el arte, y se define como una combinación donde un primer ingrediente activo y un segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o un conjunto de partes es una combinación donde un primer ingrediente activo y un segundo ingrediente activo están presentes de manera separada. Los componentes de la combinación no fija o el conjunto de partes se pueden administrar de manera separada, consecutiva, simultánea, concurrente o escalonada cronológicamente.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más ingredientes farmacéuticamente activos adicionales, donde la combinación no posee efectos adversos inaceptables. La presente invención también se relaciona con dichas combinaciones farmacéuticas. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden combinar con agentes quimioterapéuticos y/o con agentes anticancerosos, por ejemplo agentes antihiperproliferativos u otros agentes para tratar otras indicaciones, y semejantes, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Otros agentes que se pueden indicar incluyen, pero en un sentido no taxativo, agentes antiangiogénicos, inhibidores

mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercaladores de ADN, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica o antihormonas.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con sustancias antihiperproliferativas, citostáticas o citotóxicas conocidas para el tratamiento de distintos tipos de cáncer.

Los ejemplos de adecuados ingredientes activos combinados antihiperproliferativos, citostáticos o citotóxicos incluyen:

131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, ado-trastuzumab emtansina, afatinib, aflibercept, aldesleuquina, alemtuzumab, ácido alendrónico, alitretinoína, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, aminolevulinato de hexilo, amrubicina, amsacrina, anastrozol, ancestim, anetol-ditioletiona, angiotensina II, antitrombina III, aprepitant, arcitumomab, arglabina, trióxido arsénico, asparaginasa, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecán, bendamustina, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, bosutinib, brentuximab-

vedotina, busulfán, cabazitaxel, cabozantinib, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, capromab, carboplatino, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina, ceritinib, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cidofovir, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, copanlisib, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina-alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuquina diftitox, denosumab, depreotida, deslorelina, dexrazoxano, cloruro de dibrospidio, dianhidrogalactitol, diclofenac, docetaxel, dolasetrón, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, enzalutamida, epirubicina, epitiostanol, epoetina-alfa, epoetin-beta, epoetin-zeta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, fentanilo, filgrastim, fluoximesterona, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, ácido folínico, formestano, fosaprepitant, fotemustina, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, ácido gadotérico meglumina,

gadoversetamida, ácido gadoxético, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, Glucarpidasa, glutoxim, GM-CSF, goserelina, granisetrón, factor estimulante de colonias de granulocitos, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxicarbamida, semillas de I-125, lansoprazol, ácido ibandrónico, ibritumomab-tiuxetán, ibrutinib, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, indisetrón, ácido incadrónico, mebutato de ingenol, interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, iobitridol, iobenguano (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecán, itraconazol, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, Iasocolina, lenalidomida, lenograstim, lentinán, letrozol, leuprorelina, levamisol, levonorgestrel, levotiroxina de sodio, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metadona, metotrexato, metoxsalén, metilaminolevulinato, metilprednisolona, metiltestosterona, metirosina, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, nabilona, nabiximoles,

nafarelina, naloxona + pentazocina, naltrexona, nartograstim, nedaplatino, nelarabina, ácido neridrónico, nivolumabpentetreotida, nilotinib, nilutamida, nimorazol, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, nivolumab, obinutuzumab, octreotide, ofatumumab, mepesuccinato de omacetaxina, omeprazol, ondansetrón, oprelvekin, orgoteína, orilotimod, oxaliplatino, oxicodona, oximetolona, ozogamicina, terapia génica con p53, paclitaxel, palifermina, semillas de paladio-103, palonosetrón, ácido pamidrónico, panitumumab, pantoprazol, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetin-beta (metoxi PEG-epoetina-beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferón-alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, Perflubutano, perfosfamida, Pertuzumab, picibanilo, pilocarpina, pirarubicina, pixantrona, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polivinilpirrolidona + hialuronato de sodio, polisacárido-K, pomalidomida, ponatinib, porfímero de sodio, pralatrexato, prednimustina, prednisona, procarbazina, procodazol, propranolol, quinagolida, rabeprazol, racotumomab, cloruro de radio-223, radotinib, raloxifeno, raltitrexed, ramosetrón, ramucirumab, ranimustina, rasburicasa, razoxano, refametinib , regorafenib, ácido risedrónico,

etidronato de renio-186, rituximab, romidepsina, romiplostim, romurtida, roniciclib, samario (153Sm) lexidronam, sargramostim, satumomab, secretina, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol de sodio, sorafenib, estanozolol, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tapentadol, tasonermina, teceleuquina, tecnecio (99mTc) nofetumomab merpentán, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotida, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tirotropina-alfa, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansina, treosulfán, tretinoína, trifluridina + tipiracilo, trilostano, triptorelina, trametinib, trofosfamida, trombopoyetina, triptofano, ubenimex, valatinib, valrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zinostatina estimalámero, ácido zoledrónico, zorubicina.

En una forma de realización preferida, la combinación farmacéutica de la presente invención comprende

un compuesto de la fórmula general (I) o (Ib), y

uno o más ingredientes activos seleccionados entre carboplatino y cisplatino.

En general, el uso de ingredientes activos combinados antihiperproliferativos, citostáticos o citotóxicos en combinación con un compuesto o una composición farmacéutica de la presente invención servirá para:

(1) obtener una mayor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor, o aún permitir la eliminación del tumor, en comparación con la administración de cada agente por separado,

(2) poder administrar menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos empleados,

(3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente, con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con agentes individuales y otras terapias combinadas,

(4) poder tratar un espectro más amplio de distintos tipos de cáncer en mamíferos, en especial en humanos,

(5) obtener un índice de respuesta más elevado entre los pacientes tratados,

(6) obtener un tiempo de supervivencia más

prolongado entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos convencionales,

(7) lograr un tiempo de progresión tumoral más prolongado, y/u

(8) obtener resultados de eficacia y tolerabilidad por lo menos tan buenos como los obtenidos con el uso de los agentes por separado, en comparación con las instancias conocidas donde otras combinaciones de agentes anticancerosos produzcan efectos de antagonismo.

Además, los compuestos de la fórmula general (I) también se pueden usar en combinación con una radioterapia y/o una intervención quirúrgica.

En una forma de realización adicional de la presente invención, se puede usar un compuesto de la presente invención para sensibilizar una célula a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de acuerdo con la presente invención antes de tratar la célula con radiación vuelve a la célula más susceptible a los daños del ADN y a la muerte celular de lo que sería en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de acuerdo con la invención. En un aspecto, la célula es tratada con por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención.

Por consiguiente, la presente invención también

provee un método para matar una célula, donde a dicha célula se le administra uno o más compuestos de la invención en combinación con una terapia convencional de radiación.

La presente invención también provee un método para volver una célula más susceptible a la muerte celular, donde la célula es tratada con uno o más compuestos de acuerdo con la invención antes de tratar la célula para causar o inducir la muerte celular. En un aspecto, después de tratar la célula con uno o más compuestos de acuerdo con la invención, la célula es tratada con por lo menos un compuesto, o mediante por lo menos un método, o una combinación de ambos, con el fin de causar daño en el ADN con el propósito de inhibir la función de la célula normal o de matar la célula.

En otra forma de realización de la presente invención, la célula se mata mediante tratamiento de dicha célula con por lo menos un agente perjudicial para el ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de acuerdo con la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula es tratada con por lo menos un agente perjudicial para el ADN para matar a la célula. Los agentes perjudiciales para el ADN de utilidad en la presente

invención incluyen, pero en un sentido no taxativo, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

En otra realización, se mata una célula mediante tratamiento de la célula con por lo menos un método que causa o induce daño en el ADN. Dichos métodos incluyen, pero en un sentido no taxativo, activación de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es activada, inhibición de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es inhibida e inducción de un cambio bioquímico en una célula, donde dicho cambio da como resultado daños en el ADN. A modo de ejemplo no taxativo, se puede inhibir una vía de reparación de ADN en una célula, impidiendo de esa manera la reparación del daño en el ADN y dando como resultado una acumulación anormal de daños en el ADN en una célula.

En un aspecto de la invención, se administra un compuesto de acuerdo con la invención a una célula antes de aplicar radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de acuerdo con la invención a una célula de manera concomitante con una radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En aún

otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de acuerdo con la invención a una célula de manera inmediata después que ha comenzado una radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula.

En otro aspecto, la célula se encuentra *in vitro*. En otra realización, la célula se encuentra *in vivo*.

Los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) pueden actuar de manera sistémica y/o local. Para tal fin, se pueden administrar de una manera adecuada, por ejemplo por una ruta oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica, o como un implante o un *Stent*.

Los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) se pueden administrar en formas de administración adecuadas para estas rutas de administración.

Las formas de administración adecuados para una administración por vía oral son aquellas que liberan los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) de una manera rápida y/o modificada, que funcionan de acuerdo con el arte anterior y que contienen los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) en una forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o de disolución retardada

o insolubles que controlan la liberación del compuesto de la fórmula general (I) o (Ib)), comprimidos o películas/obleas que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pélets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral se puede lograr evitando un paso de absorción (por ejemplo, por una ruta intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbar) o con la inclusión de absorción (por ejemplo, por una ruta intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para una administración parenteral incluyen formulaciones para inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, polvos liofilizados o estériles.

Para las otras rutas de administración, los ejemplos adecuados son formas farmacéuticas para inhalación o medicamentos de inhalación (incluyendo inhaladores para polvos, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o aerosoles; comprimidos, películas/obleas o cápsulas para una administración lingual, sublingual o

bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftalmológicas (por ejemplo, baños oculares, insertos oculares, gotas óticas, polvos óticos, enjuagues para oídos, tampones para oídos), cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas multifase), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas transdérmicos terapéuticos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos para espolvorear, implantes, espirales intrauterinos, anillos vaginales o *Stents*.

Los compuestos de la fórmula general (I) o (Ib) se pueden convertir en las formas de administración mencionadas. Esto puede se puede efectuar de una forma conocida *per se*, mediante mezclado con excipientes farmacéuticamente adecuados.

Estos excipientes incluyen vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes tal como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como óxidos de

hierro) y correctores del sabor y/o del olor.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables son no tóxicos, preferiblemente son no tóxicos e inertes. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros: rellenos y excipientes (por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina, tal como, por ejemplo, Avicel®, lactosa, manitol, almidón, fosfato de calcio tal como, por ejemplo, Di-Cafos®),

- bases de ungüentos (por ejemplo, jalea de petróleo, parafinas, triglicéridos, ceras, cera de lana, alcoholes de cera de lana, lanolina, ungüentos hidrofílicos, polietilenglicoles),
- bases para supositorios (por ejemplo, polietilenglicoles, manteca de cacao, grasas duras)
- solventes (por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, aceites grasos de triglicéridos de longitud de cadena mediana, polietilenglicoles líquidos, parafinas),
- agentes tensioactivos, emulsionantes, dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos tal como, por ejemplo, Lanette®, ésteres de ácidos grasos de sorbitán tal como, por ejemplo, Span®, polioxietilenésteres de ácidos grasos de sorbitán tal como, por ejemplo, Tween®, polioxietilenglicéridos de

ácidos grasos tal como, por ejemplo, Cremophor®, polioxetilenésteres de ácidos grasos, polioxietilenéteres de alcoholes grasos, glicerol ésteres de ácidos grasos, poloxámeros tal como, por ejemplo, Pluronic®),

- soluciones amortiguadoras y también ácidos y bases (por ejemplo fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, solución de hidróxido de sodio, carbonato de amonio, trometamol, trietanolamina)
- agentes de isotonicidad (por ejemplo glucosa, cloruro de sodio),
- adsorbentes (por ejemplo silicios altamente dispersos)
- agentes para aumentar la viscosidad, formadores de geles, espesantes y/o aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos tal como, por ejemplo, Carbopol®, alginatos, gelatina),
- desintegrantes (por ejemplo, almidón modificado, carboximetilcelulosa de sodio, almidón glicolado de sodio tal como, por ejemplo, Explotab®, polivinilpirrolidona entrecruzada, croscarmelosa de

sodio tal como, por ejemplo, AcDiSol®),

- reguladores de flujo, lubricantes, deslizantes y agentes desmoldeantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, silicios altamente dispersos tal como, por ejemplo, Aerosil®),
- materiales de recubrimiento (por ejemplo, azúcar, goma laca) y formadores de películas para membranas de películas o de difusión que se disuelven rápidamente o de una manera modificada (por ejemplo, polivinilpirrolidonas tal como, por ejemplo, Kollidon®, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos tal como, por ejemplo, Eudragit®),
- materiales para cápsulas (por ejemplo, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa),
- polímeros sintéticos (por ejemplo, poliláctidos, poliglicólidos, poliacrilatos, polimetacrilatos tal como, por ejemplo, Eudragit®, polivinilpirrolidonas tal como, por ejemplo, Kollidon®, alcoholes polivinílicos, acetatos de polivinilo, óxidos de polietileno, polietilenglicoles y sus copolímeros y copolímeros de bloques),
- plastificadores (por ejemplo,

polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),

- mejoradores de la penetración,
- estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tal como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo),
- conservantes (por ejemplo, parabenos, ácido sórbico, tiomersal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina, benzoato de sodio),
- colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio),
- saborizantes, endulzantes, enmascaradores de sabores y/u olores.

La presente invención provee además medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula general (I) o (Ib), típicamente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, inertes, no tóxicos, y su uso para los fines mencionados previamente.

La dosificación eficaz de los compuestos de esta invención para el tratamiento de cada indicación deseada se puede determinar fácilmente basado en las

técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar los compuestos de utilidad en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para determinar el tratamiento de las condiciones identificadas previamente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de los ingredientes activos o los medicamentos conocidos que se usan para tratar estas condiciones. La cantidad de ingrediente activo a administrar en el tratamiento de una de estas condiciones puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones, tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y la extensión de la condición a tratar.

La cantidad total de ingrediente activo que será administrada varía en general en el rango de entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un rango entre una dosificación de una a tres veces por día y una

dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso del fármaco" durante el cual un paciente no recibe ninguna dosis del fármaco por un período de tiempo determinado, puede ser beneficioso para el balance global entre el efecto farmacológico y la capacidad de tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1.500 mg de ingrediente activo, y puede ser administrada una o más veces por día o menos de una vez por día. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión, será preferiblemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria rectal promedio será preferiblemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria vaginal promedio será preferiblemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria tópica promedio será preferiblemente de entre 0,1 y 200 mg, donde las dosis se administran entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la que se requiere para mantener una dosis diaria entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de

dosificación diaria promedio por inhalación comprenderá preferentemente entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y la severidad de la condición como lo podrá determinar el médico a cargo del paciente, con la actividad del compuesto específico empleado, la edad y la condición general del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y semejantes. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de la presente invención, o una sal, un éster o una composición del mismo farmacéuticamente aceptable, pueden ser evaluados por los especialistas en el arte, usando pruebas de tratamiento convencionales.

A pesar de ello, puede ser necesario apartarse de las cantidades especificadas, dependiendo específicamente del peso corporal, la ruta de administración, el comportamiento individual para con el ingrediente activo, el tipo de formulación y el momento o el intervalo de administración. Por ejemplo, en algunos casos pueden ser suficientes cantidades menores que las cantidades mínimas mencionadas

previamente, en tanto en otros casos se excederá el límite superior mencionado. En el caso de administrar cantidades mayores, puede ser aconsejable dividirlas en varias dosis individuales para su administración en el transcurso del día.

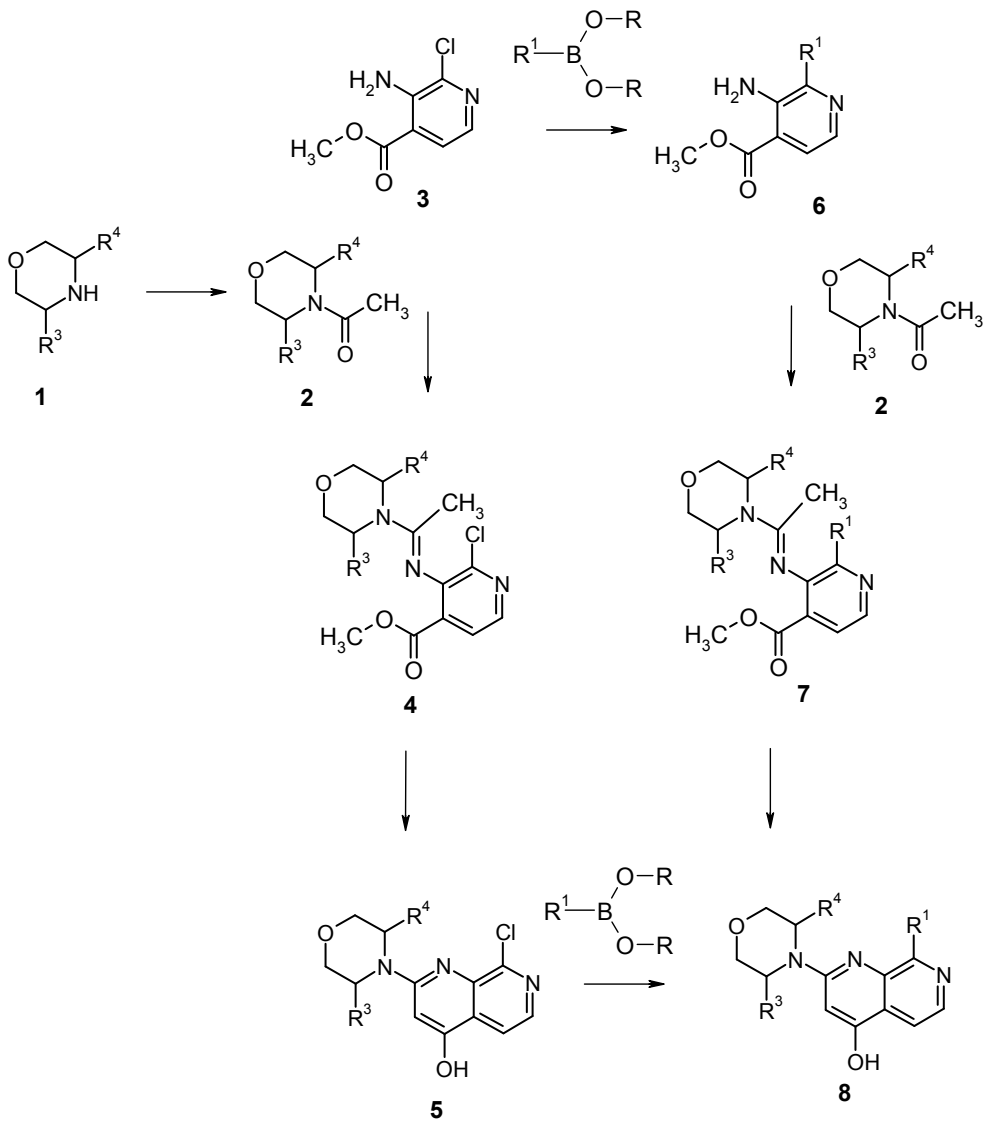
A menos que se indique de otra manera, los porcentajes en las siguientes pruebas y ejemplos son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Los datos de proporciones de solventes, proporciones de dilución y concentración de las soluciones líquido/líquido se basan en cada caso en el volumen.

Síntesis de los compuestos (Resumen):

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se describe en la siguiente sección. En los esquemas y procedimientos que se describen a continuación se ilustran rutas de síntesis generales para preparar los compuestos de la fórmula general (I) de la invención, y no se deben interpretar como limitaciones. Para el especialista en el arte resultará evidente que se puede modificar el orden de las transformaciones ejemplificadas en los esquemas de diversas maneras. Por ello es que el orden de las transformaciones ejemplificadas en los esquemas no pretende ser taxativo. Además, se puede lograr una interconversión de cualquiera de los sustituyentes

antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, el clivaje de grupos protectores, intercambio, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por el especialista en el arte. Estas transformaciones incluyen las que introducen una funcionalidad que permita una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su clivaje son bien conocidos por los especialistas en el arte (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 2006). En los párrafos subsiguientes se describirán ejemplos específicos. Además, es posible conducir dos o más pasos sucesivos sin realizar ningún procedimiento de aislamiento y purificación entre dichos pasos, por ejemplo como una reacción en "un recipiente", bien conocida para un especialista en el arte.

Las síntesis de los derivados 2-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridina de acuerdo con la presente invención preferiblemente se llevan a cabo de acuerdo con la secuencia de síntesis general, que se muestra en los esquemas 1-6.



Esquema 1: Ruta para la preparación de los compuestos de la fórmula general **8,** en donde R^1, R^3 y R^4 tienen el significado indicado para la fórmula general (I), *supra* y R tiene el mismo significado que el término alquilo. Además, los sustituyentes R^1 pueden llevar un grupo protector y la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1 se puede lograr

antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender, por ejemplo, la introducción de grupos protectores o el clivaje de grupos protectores. Los grupos protectores apropiados y su introducción y su clivaje son bien conocidos por los especialistas en el arte (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos subsiguientes se describirán ejemplos específicos.

El material de partida, 3-amino-2-cloropiridin-4-carboxilato de metilo **3** (N° CAS: 173435-41-1) se encuentra disponible comercialmente o se puede preparar de acuerdo con un procedimiento de la literatura (véase *Journal of Heterocyclic Chemistry, 38(1),* 99-104; 2001).

Paso 1 → 2 (Esquema 1)

Formación de amidas

En el primer paso (esquema 1), el derivado morfolina 1 (que se encuentra disponible comercialmente o se describe en la literatura) se puede convertir en la correspondiente acetamida 2 usando un agente acetilante. La morfolina de partida se podría usar como una sal (por ejemplo, una sal HCl) o como la amina libre.

Por ejemplo, la morfolina 1 se puede acetilar usando cloruro de acetilo en un solvente orgánico, tal como diclorometano, en la presencia de una base tal como K_2CO_3. La acetilación también se puede realizar usando anhídrido acético en piridina. Como alternativa, se puede usar ácido acético, una base y un reactivo activador capaz de generar un éster activo *in situ* en un solvente orgánico para la transformación. Por una revisión, véase: C.A.G.N. Montalbetti y V. Falque *Tetrahedron* 2005, *61*, 10827–10852 y las referencias citadas en la misma).

Paso 3 → 4 (Esquema 1)

Formación de amidinas

Se hace reaccionar 3-amino-2-cloropiridin-4-carboxilato de metilo 3 con la amida morfolina de la fórmula 2 en una reacción de formación de amidina para dar los compuestos de la fórmula general 4. Típicamente, la reacción se lleva a cabo con $POCl_3$ puro o en un solvente orgánico en un rango de temperatura de entre 0°C y el punto de ebullición del solvente seleccionado. Preferiblemente, se usa un solvente halogenado, tal como cloroformo, DCE o DCM para la reacción.

Paso 4 → 5 (Esquema 1)

Formación de naftiridinas

Las amidinas de la fórmula 4 se pueden convertir en las correspondientes 2-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridinas de la fórmula 5. Típicamente, la reacción se conduce en un solvente orgánico a una temperatura de entre -20 °C y el punto de ebullición del solvente seleccionado usando una base fuerte. Preferiblemente se usa LiHMDS, KHMDS, NaHMDS o LDA como base.

Paso 5 → 8 (Esquema 1)

Reacción catalizada por paladio con ácidos borónicos

Las cloronaftiridinas de la fórmula 5 se pueden hacer reaccionar con un derivado de ácido borónico R^1-$B(O)_2$ para dar un compuesto de la fórmula 8. El derivado de ácido borónico puede ser un ácido borónico (R = –H) o un éster del ácido borónico, por ejemplo su isopropiléster (R = $-CH(CH_3)_2$), preferiblemente un éster derivado de pinacol, en donde el intermediario de ácido borónico forma un 2-aril-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-R = $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$). Los grupos NH del heterociclo R^1 de los derivados de ácido borónico pueden ser enmascarados con cualquier grupo protector adecuado (véase Green, Wuts, *"Protective Groups in Organic Synthesis"* 1999, John Wiley & Sons y las referencias citadas en la misma). El correspondiente grupo protector se puede eliminar en

cualquier paso adecuado de la síntesis. Preferiblemente se usa THP (tetrahidropiranilo), BOC (*ter*-butoxicarbonilo) o PMB (*para*-metoxibencilo) como grupos protectores durante la síntesis.

La reacción de acoplamiento es catalizada por catalizadores de paladio, por ejemplo por catalizadores de Pd(0) tipo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) [$Pd(PPh_3)_4$], tris(dibencilidenacetona)di-paladio(0) [$Pd_2(dba)_3$] o por catalizadores de Pd(II) tipo diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$], acetato de paladio(II) y trifenilfosfina o por dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio.

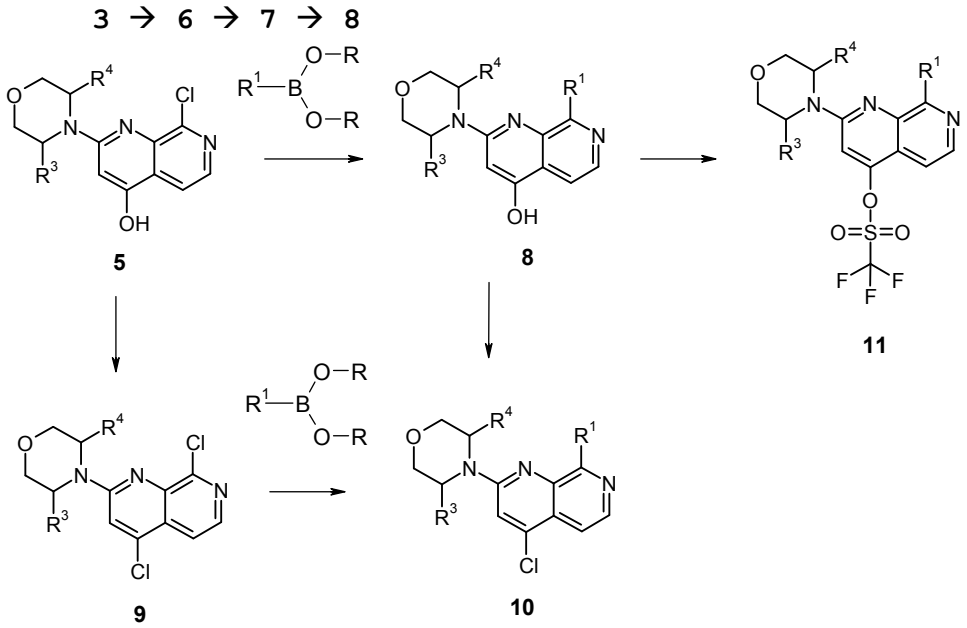
La reacción preferiblemente se conduce en una mezcla de un solvente tipo 1,2-dimetoxietano, dioxano, DMF, DME, THF o isopropanol con agua y en la presencia de una base tipo carbonato de potasio, bicarbonato de sodio o fosfato de potasio.

(revisión: D.G. Hall, *Boronic Acids*, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias citadas en la misma).

La reacción se conduce a temperaturas que varían en un rango de entre temperatura ambiente (es decir, aproximadamente 20 °C) y el punto de ebullición del solvente respectivo. Además, la reacción se puede

conducir a temperaturas superiores el punto de ebullición usando tubos de presión y un horno de microondas. La reacción se completa preferiblemente después de entre 1 y 36 horas de tiempo de reacción.

Los pasos para la secuencia de síntesis que dará lugar a las naftiridinas de la fórmula 8 se pueden intercambiar también usando condiciones de reacción similares para cada paso como se describió previamente. Por ejemplo:



Esquema 2: Ruta para la preparación de los compuestos de la fórmula general 10 y 11, en donde R^1, R^3 y R^4 tienen el significado indicado para la fórmula general (I), *supra* y R tiene el mismo significado que el término alquilo. Además, los sustituyentes R^1 pueden llevar un grupo protector y la interconversión de

cualquiera de los sustituyentes R^1 se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender, por ejemplo, la introducción de grupos protectores o el clivaje de grupos protectores. Los grupos protectores apropiados y su introducción y su clivaje son bien conocidos por los especialistas en el arte (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos subsiguientes se describirán ejemplos específicos.

Paso 8 → 10 (Esquema 2)

Transformación del sustituyente hidroxi por cloro

En el paso siguiente, la hidroxinatiridina de la fórmula 8 es convertida en la correspondiente cloro-naftiridina 10. Típicamente, esta reacción tiene lugar usando $POCl_3$ sin ningún solvente adicional. La reacción típicamente se conduce a temperaturas elevadas.

Los pasos para la secuencia de síntesis que dará lugar a las naftiridinas de la fórmula 10 también se pueden intercambiar usando condiciones de reacción similares para cada paso como se describió previamente. Por ejemplo:

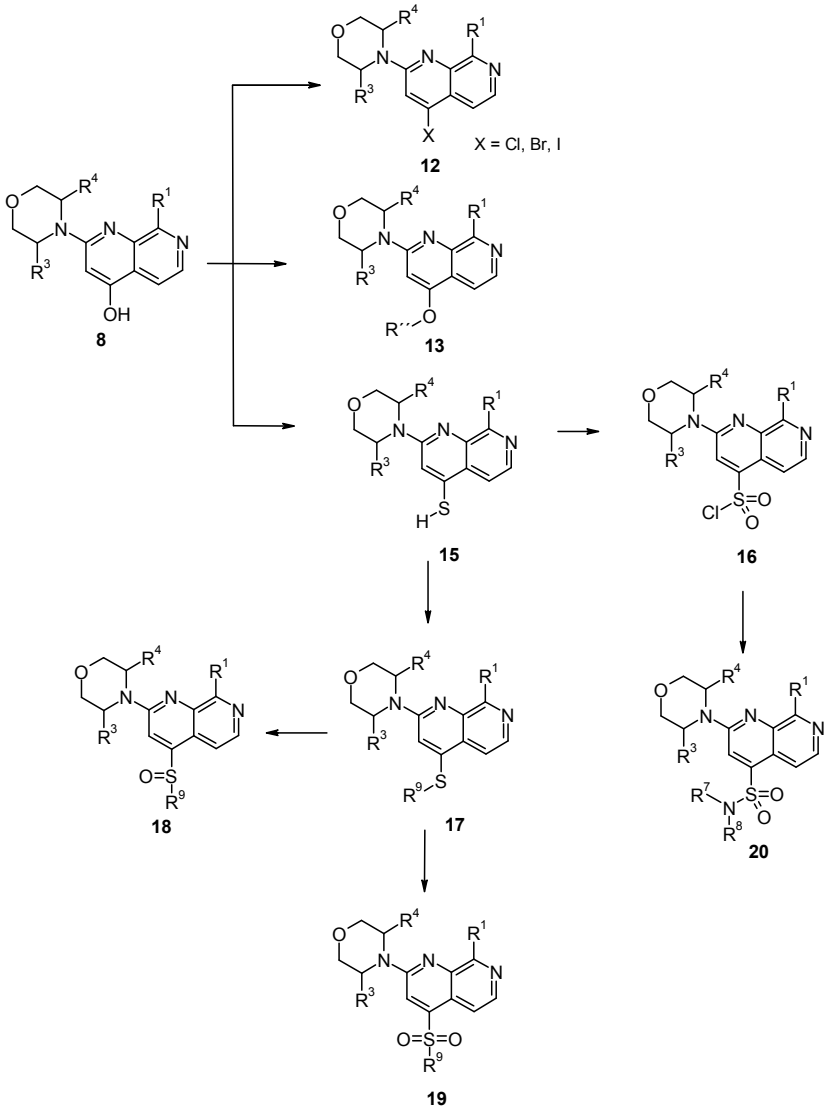
5 → 9 → 10

Paso 8 → 11 (Esquema 2)

Formación del triflato

La hidroxinaftiridina de la fórmula general 8 se

puede convertir en el correspondiente triflato de la fórmula 11. Típicamente, la hidroxinaftiridina 8 se hace reaccionar con un reactivo triflante tal como, por ejemplo, N-fenilbis(trifluorometansulfonimida) con o sin una base en un solvente orgánico tal como, por ejemplo, diclorometano.



Esquema 3: Ruta para la preparación de los compuestos de la fórmula general 12, 13, 18, 19 y 20,

en donde R^1, R^3, R^4, R^7, R^8 y R^9 tienen el significado indicado para la fórmula general (I), *supra* y R'' tiene el mismo significado que un C_1-C_6-alquilo o un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros. Además, los sustituyentes R^1 pueden llevar un grupo protector y la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1 se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender, por ejemplo, la introducción de grupos protectores o el clivaje de grupos protectores. Los grupos protectores apropiados y su introducción y su clivaje son bien conocidos por los especialistas en el arte (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos subsiguientes se describirán ejemplos específicos.

Paso 8 → 12 (Esquema 3)

Conversión de hidroxi en halógeno (F, Br, Cl, I)

La transformación de la hidroxi-naftiridina 8 en un compuesto halógeno de la fórmula 12 se puede llevar a cabo (cuando el halógeno = Cl), por ejemplo, usando reactivos de cloración, tal como triclorofosfato con o sin un solvente orgánico. Típicamente las reacciones se conducen a temperaturas elevadas. Cuando el halógeno = Br, se pueden usar reactivos tales como tribromuro de

fósforo u oxitribromuro de fósforo. Cuando el halógeno = F, véase por ejemplo *J. of Org. Chem.*, 2013, *78*, 4184-4189. Cuando el halógeno = I, véase, por ejemplo, *Journal of Organic Chemistry*, 2009, *74*, 5111-5114 y las referencias citadas en la misma.

Paso 8 → 13 (Esquema 3)

Conversión de hidroxi en éteres

Las hidroxi-naftiridinas de la fórmula 8 se pueden convertir en el correspondiente éter de la fórmula general 13, en donde R'' es C_1-C_6-alquilo o un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros. La reacción se lleva a cabo usando haluros (preferiblemente Cl, Br o I), tosilatos, mesilatos o triflatos. Esta reacción se conduce en un solvente tal como, por ejemplo, acetonitrilo, DMF o una mezcla 1:1 de metanol y agua. La reacción se conduce en la presencia de una base tal como, por ejemplo, $CsCO_3$ o K_2CO_3. La reacción se conduce a temperaturas que varían en un rango de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente respectivo. Además, la reacción se puede conducir a temperaturas superiores al punto de ebullición bajo presión. La reacción se completa preferiblemente después de entre 1 y 16 horas.

Como alternativa, el éter de la fórmula general 13 se puede sintetizar por medio de una reacción de

Mitsunobu a partir de un alcohol en la presencia de una fosfina (tal como, por ejemplo, trifenilfosfina) y un azodicarboxilato (por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo) en un solvente tal como, por ejemplo, THF.

Paso 8 → 15 (Esquema 3)

Conversión de hidroxi en tiol

Para la conversión de las hidroxinaftiridinas de la fórmula 8 en los tioles de la fórmula 15 se puede usar, por ejemplo, el reactivo de Lawesson o pentasulfuro de difósforo en un solvente orgánico. Típicamente, estas reacciones se corren a temperaturas elevadas.

Paso 15 → 20 (Esquema 3)

Conversión de tiol en sulfonamida

Los tioles de la fórmula general 15 se pueden convertir en las correspondiente sulfonamidas 20 por medio de los sulfonilcloruros intermediarios de la fórmula 16 de manera análoga a los procedimientos de la literatura. Por ejemplo, véase la *European J. of Medicinal Chemistry* 2013, *60,* 42-50 y las referencias citadas en la misma.

Paso 15 → 17 (Esquema 3)

Conversión de tiol en tioéter

Los tioles de la fórmula 15 se pueden alquilar en los correspondientes tioéteres 17. La reacción se lleva

a cabo usando haluros de alquilo (preferiblemente Cl, Br o I), tosilatos, mesilatos o triflatos. Esta reacción se conduce en un solvente tal como, por ejemplo, acetonitrilo, DMF o una mezcla 1:1 de metanol y agua. La reacción se conduce en la presencia de una base tal como, por ejemplo, $CsCO_3$ o K_2CO_3. La reacción se conduce a temperaturas que varían en un rango de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente respectivo. Además, la reacción se puede conducir a temperaturas superiores al punto de ebullición bajo presión. La reacción se completa preferiblemente después de entre 1 y 16 horas.

Paso 17 → 18 (Esquema 3)

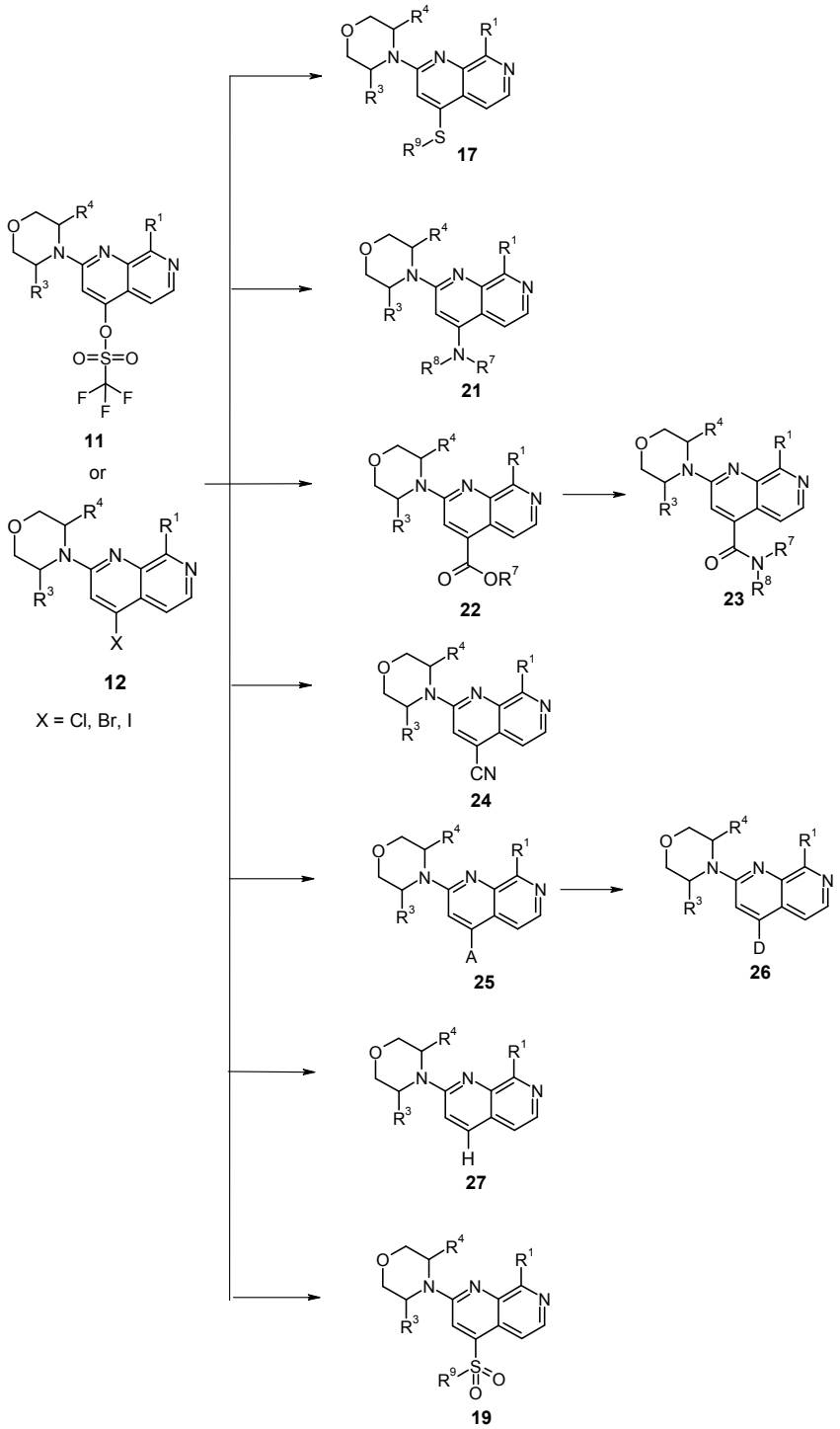
Conversión de tioéter en sulfóxido

Los tioéteres de la fórmula 17 se pueden oxidar en los correspondientes sulfóxidos 18. Típicamente, se usa un reactivo oxidante en un solvente orgánico (por ejemplo, ácido 3-cloro-bencencarboperoxoico en diclorometano).

Paso 17 → 19 (Esquema 3)

Conversión de tioéter en sulfona

Los tioéteres de la fórmula general 17 se pueden oxidar en los correspondientes sulfóxidos 19. Típicamente, se usa un reactivo oxidante en un solvente orgánico (por ejemplo, ácido 3-cloro-bencencarboperoxoico en diclorometano).



Esquema 4: Ruta para la preparación de los compuestos de la fórmula general 17, 19, 21, 23, 24, 26

y 27, en donde R^1, R^3, R^4, R^7, R^8 y R^9 tienen el significado indicado para la fórmula general (I), supra. El grupo A representa C_2-C_6-alquenilo, C_5-C_6-cicloalquenilo o heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros y el grupo D representa C_2-C_6-alquilo, C_5-C_6-cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros. Además, los sustituyentes R^1 pueden llevar un grupo protector y la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1 se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender, por ejemplo, la introducción de grupos protectores o el clivaje de grupos protectores. Los grupos protectores apropiados y su introducción y su clivaje son bien conocidos por los especialistas en el arte (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos subsiguientes se describirán ejemplos específicos.

Paso 12 → 17 (Esquema 4)

Conversión en el tioéter

Los compuestos de halógeno de la fórmula general 12 se pueden convertir en los correspondientes tioéteres de la fórmula general 17 por sustitución nucleofílica con tioles. Típicamente, se emplea una base tal como, por ejemplo, KOtBu, NaH, carbonato de

cesio, carbonato de potasio en un solvente orgánico tal como por ejemplo *ter*-butanol, DMSO o DMF. La reacción se conduce típicamente a una temperatura elevada. Véase, por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry,* 2008 , *51,* 3466-3479 y las referencias citadas en la misma.

Paso 11 ó 12 → 21 (Esquema 4)

Reacción de acoplamiento cruzado C-N o de sustitución nucleofílica

Los compuestos de halógeno de la fórmula general 12 o los triflatos de la fórmula general 11 se pueden convertir en las correspondientes aminas 21 mediante una reacción de acoplamiento cruzada de C-N. Típicamente, se usa un catalizador de metal, un ligando y una base en un solvente orgánico. Por una revisión reciente véase, por ejemplo: *Chem. Soc. Rev.*, 2013, 42, 9283 o "*Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (volumen 2)", 2004 de Armin de Meijere (Editor), François Diederich (Editor) y las referencias de la literatura citadas en la misma.

Como alternativa, el compuesto de halógeno de la fórmula general 12 se puede convertir en las correspondientes aminas 21 por medio de una reacción de sustitución nucleofílica. Típicamente, se usan aminas nucleofílicas en combinación con una base (por ejemplo,

trietilamina, base de Hünig, carbonato de potasio) en un solvente orgánico (por ejemplo, iPrOH, DCM, DMSO, DMF). Véase, por ejemplo, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,* 2011, *21*, 5502-5505 y las referencias citadas en la misma.

Paso 11 ó 12 → 22 (Esquema 4)

Hidrocarbonilación

Los compuestos de halógeno de la fórmula general 12 o los triflatos de la fórmula general 11 se pueden convertir en los correspondiente ésteres 22 por medio de una reacción de carbonilación catalizada por metal. Típicamente, se usa monóxido de carbono y un catalizador de paladio con o sin un ligando (por ejemplo, acetato de paladio/1,3-bis-(difenilfosfina)propano; cloruro de bis-trifenilfosfina-paladio(II)/ trifenilfosfina), un alcohol como nucleófilo (por ejemplo, metanol, etanol) en un solvente orgánico (por ejemplo, DMF, metanol, etanol). Véase, por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry,* 2008, *51,* 1649-1667 o *Synthesis,* 2001, *7*, 1098-1109 y las referencias citadas en las mismas.

Paso 22 → 23 (Esquema 4)

Formación de amidas

Los ésteres de la fórmula general 22 se pueden convertir en las correspondientes amidas de la fórmula

general 23. Típicamente, se hace reaccionar una amina en combinación con una base (como por ejemplo hidróxido de sodio o metanolato de magnesio) en un solvente (como por ejemplo metanol, isopropanol, agua). Como alternativa, se puede hacer reaccionar el éster 22 con una amina y n-butillitio o trimetilaluminio en un solvente orgánico (tal como, por ejemplo, THF, tolueno) para formar las amidas de la fórmula 23. Véase, por ejemplo, *Chem. Commun.*, 2008, 1100-1102 y las referencias citadas en la misma.

Como alternativa, se puede hidrolizar el éster de la fórmula general 22 en el correspondiente ácido carboxílico (usando, por ejemplo, KOH, agua, metanol como condiciones para la hidrólisis del éster) y se hace reaccionar además con las correspondientes amidas 23 bajo condiciones de acoplamiento de amidas clásicas. Por una revisión de las condiciones de acoplamiento de amidas usando el ácido carboxílico libre y una amina en combinación con un agente de activación véase, por ejemplo, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38, 606–631 y las referencias citadas en la misma.

Paso 11 ó 12 → 24 (Esquema 4)

Formación de nitrilos

Los compuestos de halógeno de la fórmula general 12 o los triflatos de la fórmula general 11 se pueden

convertir en los correspondientes nitrilos 24. Típicamente, se usa un catalizador de paladio y un ligando (tal como, por ejemplo, 1,1'-bis-(difenilfosfina)ferroceno/tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), cianuro de zinc (II) en un solvente (tal como, por ejemplo, N,N-dimetilacetamida/agua). Véase, por ejemplo, *Tetrahedron Letters,* 2006, *47,* 3303-3305 y las referencias citadas en la misma.

Paso 11 ó 12 → 25 (Esquema 4)

Reacción de acoplamiento cruzado de C-C

Los compuestos de halógeno de la fórmula general 12 o los triflatos de la fórmula general 11 se pueden hacer reaccionar con un derivado de ácido borónico A-$B(O)_2$ para dar un compuesto de la fórmula 25. El grupo A representa C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo. El derivado de ácido borónico puede ser un ácido borónico (R = –H) o un éster del ácido borónico, por ejemplo su isopropiléster (R = $-CH(CH_3)_2$), preferiblemente un éster derivado de pinacol, en donde el intermediario de ácido borónico forma un 2-aril-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-R = $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$). El grupo A de los derivados de ácido

borónico se puede enmascarar con cualquier grupo protector adecuado (véase Green, Wuts, *"Protective Groups in Organic Synthesis"* 1999, John Wiley & Sons). El correspondiente grupo protector se puede eliminar en cualquier paso adecuado de la síntesis.

La reacción de acoplamiento es catalizada por catalizadores de paladio, por ejemplo por catalizadores de Pd(0) tipo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) [$Pd(PPh_3)_4$], tris(dibencilidenacetona)di-paladio(0) [$Pd_2(dba)_3$] o por catalizadores de Pd(II) tipo diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$], acetato de paladio(II) y trifenilfosfina o por dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio.

La reacción preferiblemente se conduce en una mezcla de un solvente tipo 1,2-dimetoxietano, dioxano, DMF, DME, THF o isopropanol con agua y en la presencia de una base tipo carbonato de potasio, bicarbonato de sodio o fosfato de potasio.

(revisión: D.G. Hall, *Boronic Acids*, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias citadas en la misma).

La reacción se conduce a temperaturas que varían en un rango de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente. Aún más, la reacción se puede

conducir a temperaturas superiores al punto de ebullición bajo presión. La reacción se completa preferiblemente después de entre 1 y 36 horas.

Paso 25 → 26 (Esquema 4)

Hidrogenación de enlace doble

Los derivados insaturados de la fórmula 25 (en donde el grupo A representa C_2-C_6-alquenilo, C_5-C_6-cicloalquenilo, heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros) se pueden hidrogenar en los correspondientes derivados saturados de la fórmula general 26 (en donde el grupo D representa C_2-C_6-alquilo, C_5-C_6-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros). Típicamente, se usa hidrógeno (a presión atmosférica o elevada) en combinación con un catalizador heterogéneo u homogéneo tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón en un solvente orgánico, tal como acetato de etilo, metanol o ácido acético.

Paso 12 → 27 (Esquema 4)

Reacción de deshalogenación

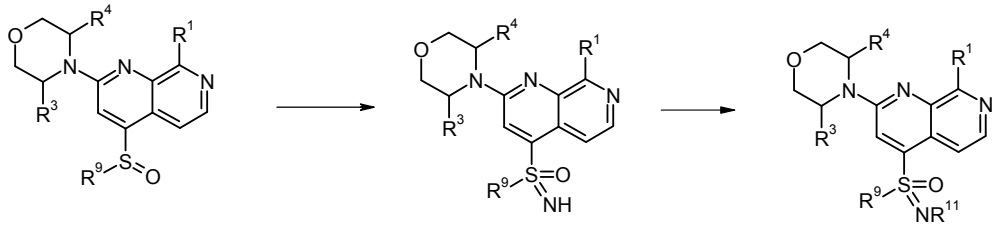
Los haluros de la fórmula general 12 se pueden deshalogenar, por ejemplo, mediante una reacción de hidrogenación para obtener las naftiridinas de la fórmula general 27. Típicamente, se usa hidrógeno (a presión atmosférica o elevada), una base como, por ejemplo, trietilamina y un catalizador de metal

heterogéneo tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón activado en un solvente orgánico tal como, por ejemplo, etanol, acetato de etilo, ácido acético.

Paso 11 ó 12 → 19 (Esquema 4)

Reacción de sulfonilación

Se puede convertir un haluro de la fórmula general 12 o un triflato de la fórmula general 11 en la correspondiente sulfona de la fórmula general 19 mediante por reacción con una sal de sodio del ácido alquilsulfínico o una sal de sodio del ácido arilsulfínico con una base tal como, por ejemplo, 4-(N,N-dimetilamino)piridina o piridina en un solvente orgánico como por ejemplo N,N-dimetilformamida. La reacción se conduce típicamente a una temperatura elevada. La reacción también puede estar mediada por cobre (véase, por ejemplo, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2004 , *volumen 39*, 735 – 744).



18 **31** **38**

Esquema 5: Ruta para la preparación de los compuestos de la fórmula general 38, en donde R^1, R^3, R^4, R^9 y R^{11} tienen el significado indicado para la fórmula general (I), *supra*. Además, los sustituyentes R^1 pueden llevar un grupo protector y la

interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1 se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender, por ejemplo, la introducción de grupos protectores o el clivaje de grupos protectores. Los grupos protectores apropiados y su introducción y su clivaje son bien conocidos por los especialistas en el arte (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos subsiguientes se describirán ejemplos específicos.

Paso 18 → 31 (Esquema 5)

Formación de sulfoximina

El sulfóxido 18 es convertido en la correspondiente sulfoximina 31 en un procedimiento de dos pasos. Típicamente, el sulfóxido 18 es convertido en un intermediario sulfoximina protegido usando un procedimiento ya descrito (*Org. Lett.*, 2004, *6*, 1305-1307 y las referencias citadas en la misma). La desprotección en la sulfoximina 31 se efectúa usando una base tal como, por ejemplo, K_2CO_3 en metanol. Las opciones adicionales para convertir el sulfóxido 18 en una sulfoximina no protegida 31 comprenden el uso de ácido hidrazoico preparado *in situ* (por ejemplo, *Chem Med Chem*, 2013, *8*, 1021) o el uso de O-(mesitilensulfonil)hidroxilamina (MSH) (por ejemplo *J. Org. Chem.*, 1973, *38*, 1239.

Paso 31 → 38 (Esquema 5)

Funcionalización del nitrógeno de la sulfoximina

La funcionalización del nitrógeno de las sulfoximinas de la fórmula general 31 se puede realizar usando métodos descritos previamente: se pueden hacer reaccionar las N-sulfoximinas no protegidas de la fórmula 31 para dar derivados N-funcionalizados de la fórmula 38. Hay numerosos métodos para la preparación de sulfoximinas N-funcionalizadas mediante funcionalización del nitrógeno del grupo sulfoximina:

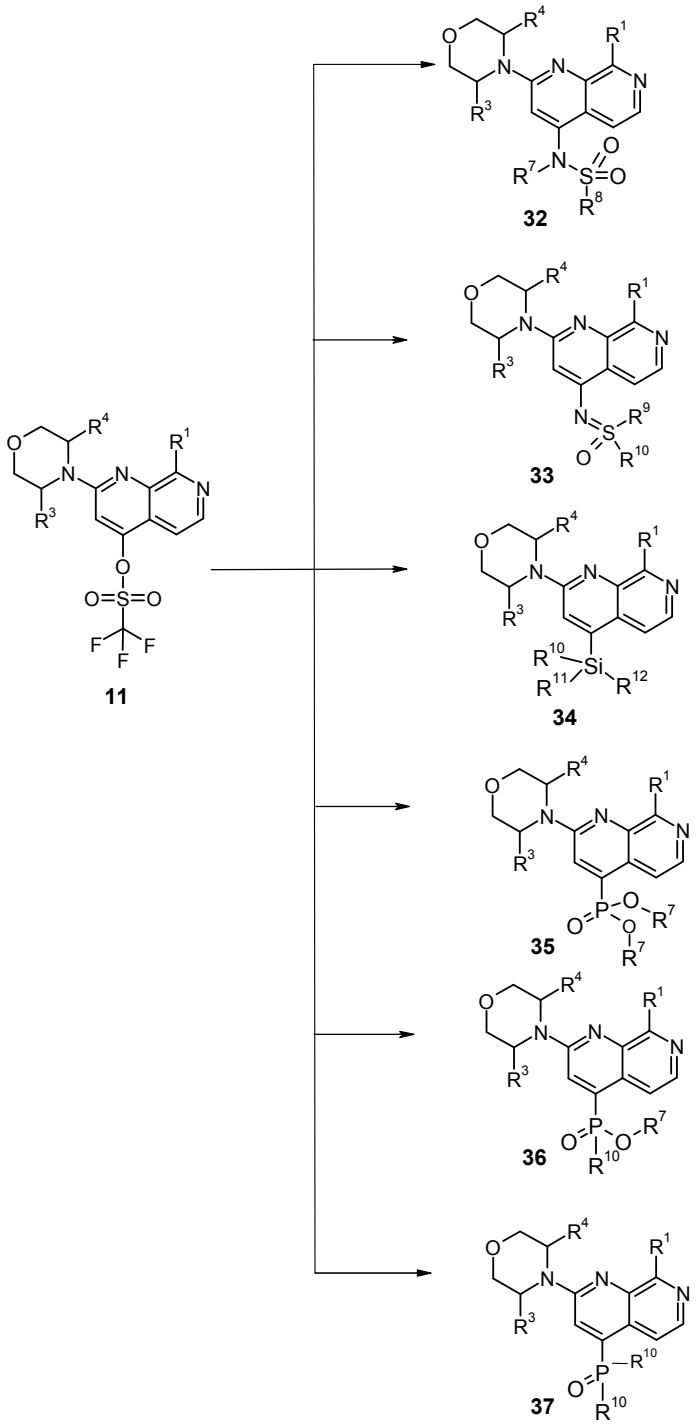
- Alquilación: Véase, por ejemplo: a) U. Lücking et al, US 2007/0232632; b) C.R. Johnson, *J. Org. Chem*. 1993, 58, 1922; c) C. Bolm et al, *Synthesis* 2009, 10, 1601.

- Reacción con isocianatos: Véase, por ejemplo: a) V.J. Bauer et al, *J. Org. Chem*. 1966, 31, 3440; b) C. R. Johnson et al, *J. Am. Chem. Soc*. 1970, 92, 6594; c) S. Allenmark et al, *Acta Chem. Scand.* Ser. B 1983, 325; d) U. Lücking et al, US2007/0191393.

- Reacción con cloroformiatos: Véase, por ejemplo: a) P.B. Kirby et al, DE2129678; b) D.J. Cram et al, *J. Am. Chem. Soc*. 1974, 96, 2183; c) P. Stoss et al, *Chem. Ber*. 1978, 111, 1453; d) U. Lücking et al, WO2005/37800.

- Reacción con bromociano: Véase, por ejemplo: a) D.T. Sauer et al, *Inorganic Chemistry* 1972, 11, 238; b) C. Bolm et al, *Org. Lett*. 2007, 9, 2951; c) U. Lücking

et al, WO 2011/29537.



Esquema 6: Ruta para la preparación de los compuestos de la fórmula general 32, 33, 34, 35, 36 y

37, en R^1, R^3, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} y R^{12} tienen el significado indicado para la fórmula general (I), *supra*. Además, los sustituyentes R^1 pueden llevar un grupo protector y la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1 se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender, por ejemplo, la introducción de grupos protectores o el clivaje de grupos protectores. Los grupos protectores apropiados y su introducción y su clivaje son bien conocidos por los especialistas en el arte (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos subsiguientes se describirán ejemplos específicos.

Paso 11 → 32 (Esquema 6)

Se puede convertir un triflato de la fórmula general 11 en la correspondiente sulfonamida 32 con catálisis de paladio de manera análoga a los procedimientos de la literatura. Por ejemplo véase *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, *131*, 16720-16734 y las referencias citadas en la misma.

Paso 11 → 33 (Esquema 6)

Se puede convertir un triflato de la fórmula general 11 en las correspondientes sulfoximinas 33 con catálisis de paladio de manera análoga a los

procedimientos de la literatura. Por ejemplo, véase US2001/144345.

Paso 11 → 34 (Esquema 6)

Se puede convertir un triflato de la fórmula general 11 en el correspondiente compuestos sililado 34 con catálisis de paladio de manera análoga a los procedimientos de la literatura. Por ejemplo, véase *Org. Lett.* 2007, *9*, 3785-3788 y las referencias citadas en la misma.

Paso 11 → 35 (Esquema 6)

Se puede convertir un triflato de la fórmula general 11 en el correspondiente fosfonato 35 con catálisis de paladio de manera análoga a los procedimientos de la literatura. Por ejemplo, véase US2008/9465

Paso 11 → 36 (Esquema 6)

Se puede convertir un triflato de la fórmula general 11 en el correspondiente fosfinato 36 con catálisis de paladio de manera análoga a los procedimientos de la literatura. Por ejemplo véase *Adv. Synth. Cat.*, 2013, *355*, 1361-1373 y las referencias citadas en la misma.

Paso 11 → 37 (Esquema 6)

Se puede convertir un triflato de la fórmula general 11 en el correspondiente óxido de fosfina 37

con catálisis de paladio de manera análoga a los procedimientos de la literatura. Por ejemplo, véase US2007/4648

SECCIÓN EXPERIMENTAL

En la siguiente tabla se indican las abreviaturas usadas en este párrafo y en la sección de ejemplos.

Boc	*ter*-butiloxicarbonilo
BuLi	Butillitio
conc.	concentrado
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMAP	*N*,*N*-dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EA	Acetato de etilo
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HPLC, LC	cromatografía líquida de alta presión
h	hora
LiHMDS	bi(trimetilsilil)amida de litio
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio
KOtBU	*ter*-butóxido de potasio
min	minuto
LCMS, LC-MS,	Cromatografía líquida-espectrometría de

LC/MS	masa
LDA	Diisopropilamida de litio
MS	espectroscopía de masa
NMR	resonancia magnética nuclear
NMO	N-metilmorfolina-N-óxido
NaHMDS	bi(trimetilsilil)amida de sodio
PE	Éter de petróleo
$Pd(dppf)Cl_2$	Dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino-ferroceno] paladio(II)
Rac	Racemato
R_f	Factor de retardo
R_t	Tiempo de retención
sat.	saturado
rt, RT	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa delgada

La denominación química de los compuestos se generó usando ACD/Name Batch versión 12.01 o Autonom 2000.

Todos los reactivos, cuya síntesis no se describe en la parte experimental, se encuentran disponibles comercialmente o se sintetizan como se describe en las referencias de la literatura.

Métodos analíticos

Método de LC/MS 1

columna: Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3 cm x 2,1 mm

temp. de la columna: 30 °C

volumen de inyección: 1 µl

detección: MM-ES + APCI + DAD (254 nm)

potencial de fragment.: 50 V

rango de masa: 80-800 m/z

fase móvil A: agua/ácido fórmico 0,1%

fase móvil B: Metanol/ácido fórmico 0,1%

demora temporal del sistema: 0,2 min.

gradiente:

tiempo en min	**% de A**	**% de B**	**velocidad de flujo en ml/min**
1,0	95	5	0,8
4,0	0	100	0,8
5,0	0	100	0,8
6,0	95	5	0,8
6,5	95	5	0,8

Método de LC/MS 2

Tipo de instrumento de MS: Micromass Quatro Micro; instrumento de HPLC tipo: Agilent 1100 Serie; UV DAD; columna: Chromolith Flash RP-18E 25-2 mm; fase móvil A: 0,0375% de TFA en agua, fase móvil B: 0,01875% de TFA en acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 100% de A → 1,0

min 95% de A →3,0 min 95% de A → 3,5 min 5% de A → 3,51 min 5% de A → 4,0 min 95% de A; velocidad de flujo: 0,8 ml/min; temp. de la columna: 50 °C; detección por UV: 220 nm y 254 nm.

Método de LC/MS 3

Sistema: MS (LBA639)

Controlador de solventes binario

Controlador de muestras

Organizador

Controlador de columnas

PDA

ELSD

Volumen de inyección: 1 µl

Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm

Eluyente: A1: H_2O + 0,1% en volumen de HCOOH (99%)

A2 H_2O + 0,2% en volumen NH_3 (32%)

B1: Acetonitrilo

Velocidad de flujo: 0,8 ml/min

Temperatura: 60 °C

Eluyente: Gradiente A1 + B1: 0-1,6 min 1-99% de B1; 1,6-2,0 min 99% de B1

Método de LC/MS 4

Instrumento de MS: Waters ZQ; Instrumento HPLC:

Waters UPLC Acquity; Columna: Acquity BEH C18 (Waters), 50 mm x 2,1 mm, 1,7 µm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo (Lichrosolv Merck); gradiente: 0,0 min 99% de A: 1,6 min 1% de A: 1,8 min 1% de A: 1,81 min 99% de A: 2,0 min 99% de A; temperatura: 60 °C; flujo: 0,8 ml/min; Detección UV PDA 210-400 nm más longitud de onda fija de 254 nm; MS ESI (+), región de barrido 170-800 m/z

HPLC preparativa

Autopurificador: condiciones ácidas

Sistema:	Sistema de autopurificación Waters: bomba 2545, inyector de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
Columna:	XBrigde C18, 5 µm, 100 x 30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% en volumen de HCOOH (99%)
	B = MeCN
Gradiente:	0,00-0,50 min, 5% de B, 25 ml/min 0,51-5,50 min, 10-100% de B, 70 ml/min 5,51-6,50 min, 100% de B, 70 ml/min
Temperatura:	RT
Solución:	máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	DAD, rango de barrido 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de barrido 160-1000 m/z

Autopurificador: Condiciones básicas

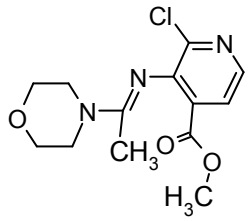
Sistema:	Sistema de autopurificación Waters: bomba 2545, inyector de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
Columna:	XBrigde C18, 5 µm, 100 x 30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% en volumen deNH_3 (32%)
	B = MeCN
Gradiente:	0,00-0,50 min, 5% de B, 25 ml/min 0,51-5,50 min, 10-100% de B, 70 ml/min 5,51-6,50 min, 100% de B, 70 ml/min
Temperatura:	RT
Solución:	máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	DAD, rango de barrido 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de barrido 160-1000 m/z

Preparación de Intermediarios

Intermediario-1

Paso a:

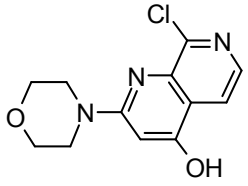
2-cloro-3-[1-morfolin-4-ilet-(*E*)-ilidenamino]isonicotinato de metilo



Bajo argón y a una temperatura de 0°C, se agregaron 2,44 ml (25,40 mmol) de oxicloruro de fósforo a una solución de 2,17 ml (18,8 mmol) de *N*-acetilmorfolina en 12 ml de dicloroetano absoluto. La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó 1,75 g (9,39 mmol) de 3-amino-2-cloroisonicotinato de metilo. La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. El dicloroetano se destiló. Sin tratamiento posterior, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice Puriflash 60 (80 g, 30 µm); acetato de etilo/metanol 1:1, (300 ml)]. De esta manera, se obtuvo 2-cloro-3-[1-morfolin-4-ilet-(*E*)-ilidenamino]isonicotinato de metilo con un rendimiento de 2,5 g (89% del rendimiento teórico) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,79-1,84 (2H), 2,14 (3H), 3,66-67 (4H), 3,88-3,91 (4H), 3,93 (3H), 7,77 (1H), 8,56 (2H).

Paso b:

8-cloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol

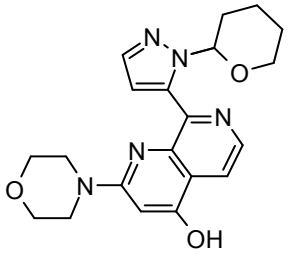


Bajo argón y a 0°C, se agregaron 20,1 ml (20,1 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de litio por goteo a una solución de 2,0 g (6,7 mmol) de 2-cloro-3-[1-morfolin-

4-ilet-(*E*)-ilidenamino]isonicotinato de metilo en 20 ml de *N*,*N*-dimetilformamida seca. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Para el tratamiento posterior, se agregaron 2 ml de agua y la mezcla se concentró. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice Puriflash 60 (80 g, 30 µm), acetato de etilo/metanol 1:1 (500 ml)]. Se aisló 1,16 g (65% del rendimiento teórico) de 8-cloro-2-morfolin-4-il-[1,7]naftiridin-4-ol como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,63-3,65 (4H), 3,72-3,74 (4H), 6,62 (1H), 7,73 (1H), 7,98 (1H), 11,62 (1H).

Intermediario-2

2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol

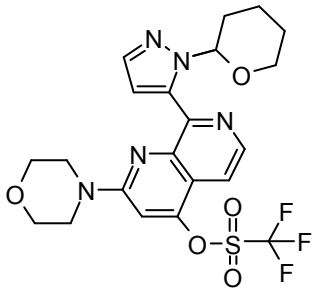


Bajo argón, se agregaron 244 mg (0,30 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) y 650 mg (2,00 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 556 mg (2,00 mmol) de 1-(tetrahidropiran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol y 266 mg (1,00 mmol) de 8-cloro-2-morfolin-4-il-

[1,7]naftiridin-4-ol en 4,0 ml de 1,4-dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. La solución de reacción color marrón se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (30 g); acetato de etilo (200 ml)]. De esta manera, se aislaron 206 mg (54% del rendimiento teórico) de 2-morfolin-4-il-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol como un aceite amarillo. LCMS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 382,3, Rt = 3,0 min.

Intermediario-3

trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo

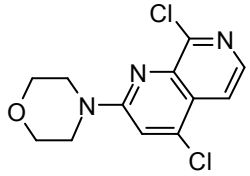


Bajo argón, se agregaron 25 µl (0,15 mmol) de diisopropiletilamina a una solución de 28 mg (0,07 mmol) de 2-morfolin-4-il-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol y 39 mg (0,11 mmol) de *N*-fenilbis(trifluorometansulfonimida) en 3,0 ml de diclorometano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La

solución de reacción color marrón se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (12 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Se aislaron 34 mg (88% del rendimiento teórico) de trifluorometansulfonato de 2-morfolin-4-il-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,48-1,52 (1H), 1,63-1,71 (2H), 2,04-2,10 (2H), 2,48-2,54 (1H), 3,62-3,75 (4H), 3,80-3,83 (4H), 3,92 (1H), 6,04-6,06 (1H), 6,96 (1H), 7,10 (1H), 7,26 (1H), 7,61 (1H), 7,69 (1H), 8,53 (1H).

Intermediario-4

4,8-dicloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridina

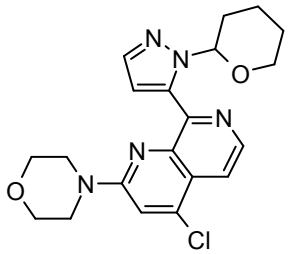


Se suspendieron 3 g (11,3 mmol) de 8-cloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol en 10 ml (107 mmol) de oxicloruro de fósforo, y la mezcla se agitó a 95°C durante 3 h. Se formó una solución transparente color marrón. Para el tratamiento posterior, la mezcla se ajustó cuidadosamente, con enfriamiento con hielo, hasta pH 8 usando una solución de hidróxido de sodio 5N. Esta fase acuosa se extrajo tres veces con 50 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas

combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El sólido marrón resultante se trituró con 10 ml de metanol, se retiró por filtración y luego se secó. Esto dio 2,48 g (77% del rendimiento teórico) de 4,8-diclori-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridina como un sólido color marrón claro. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 284,2, Rt = 3,53 min.

Intermediario-5

4-cloro-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

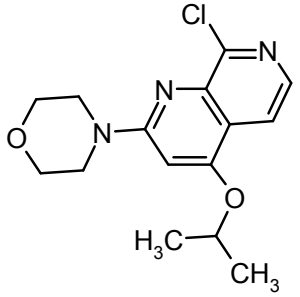


Bajo argón, se agregaron 813 mg (0,7 mmol) de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) y 2,92 g (21,1 mmol) de carbonato de potasio a una suspensión de 2 g (7,04 mmol) de 4,8-dicloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridina y 2,94 g (10,56 mmol) de 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en 30 ml de dimetoxietano y 3 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Para el tratamiento posterior, se agregaron 20 ml de solución de bicarbonato de sodio a la mezcla. El sólido precipitado se retiró por

filtración y se lavó con 5 ml de agua. Esto dio 2 g (71% del rendimiento teórico) de 4-cloro-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 400,3, Rt = 3,62 min.

Intermediario-6

8-cloro-4-isopropoxi-2-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridina



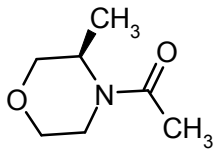
Una suspensión de 8-cloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol (2,66 g, 10 mmol), 2-iodopropano (2 ml, 20 mmol) y carbonato de potasio (1,66 g, 12 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se agitó durante 8 horas a 85°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, el solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua (30 ml) y diclorometano (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de metanol (10 ml) y se secó. Se obtuvieron 2g del compuesto del

título como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,38 (6H), 3,67 - 3,82 (8H), 4,99 - 5,12 (1H), 6,83 (1H), 7,68 (1H), 7,99 (1H).

Intermediario-7

Paso a:

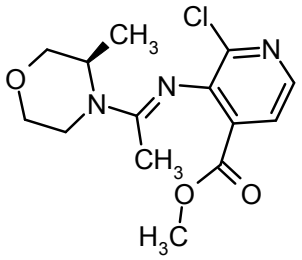
1-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)etanona



Se suspendieron 12,8 g (127 mmol) de (*R*)-3-metilmorfolina y 52,7 g (381 mmol) de carbonato de potasio en 300 ml de diclorometano, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se agregaron 19,9 g (254 mmol) de cloruro de acetilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La conversión se monitoreó mediante RMN. Para el tratamiento posterior, el sólido precipitado se retiró por filtración con succión y se lavó con 200 ml de diclorometano. El licor madre se concentró hasta secar. Se aislaron 17,19 g (95% del rendimiento teórico) de 1-[(*R*)-3-metilmorfolin-4-il]etanona como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,23-1,35 (3H), 2,04-2,08 (3H), 2,98 (1/2H), 3,40-3,49 (2H), 3,53-3,60 (1H), 3,66-3,69 (1H), 3,79 (1/2H), 3,87 (1H), 4,24 (1/2H), 4,56 (1/2H).

Paso b:

2-cloro-3-[1-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)et-(*E*)-ilidenamino]isonicotinato de metilo

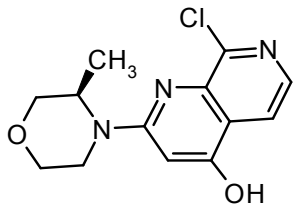


Bajo argón y a una temperatura de 0°C, se agregaron 17,1 ml (188 mmol) de oxicloruro de fósforo a una solución de 9,00 g (62,8 mmol) de 1-[(*R*)-3-metilmorfolin-4-il]etanona en 78 ml de 1,2-dicloroetano absoluto. La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregaron 11,7 g (62,8 mmol) de 3-amino-2-cloroisonicotinato de metilo. La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h, a temperatura ambiente durante la noche y al día siguiente a 80°C durante otras 5 h. El 1,2-dicloroetano se destiló. Para el tratamiento posterior, la mezcla se colocó en 200 ml de diclorometano y 100 ml de agua, se agregó carbonato de sodio lentamente y en porciones con agitación vigorosa (pH = 9) y la mezcla se extrajo tres veces con 250 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar bajo presión reducida. De esta manera, se obtuvo 2-cloro-3-[1-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)et-(*E*)-ilidenamino]isonicotinato de

metilo con un rendimiento de 19,5 g (100% del rendimiento teórico) como un aceite marrón que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,37 (3H), 1,78 (3H), 3,35 (1H); 3,58 (1H), 3,72-3,75 (3H), 3,83 (3H), 3,95 (1H), 4,28 (1H), 7,52 (1H), 8,01 (1H). LC-MS (método 1): Rt = 0,23 min; MS (ESI/APCIpos) m/z = 312,2 [M+H]+.

Paso c:

8-cloro-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol

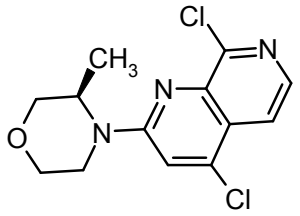


Bajo argón y a 0°C, se agregó una solución de 31,4 g (187 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de litio disuelta en 250 ml de tetrahidrofurano seco por goteo durante un periodo de 15 min a una solución de 19,5 g (62,8 mmol) de 2-cloro-3-[1-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)et-(*E*)-ilidenamino]isonicotinato de metilo en 600 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Para el tratamiento posterior, se agregaron 50 ml de agua cuidadosamente y la mezcla se concentró hasta secar bajo presión reducida. El residuo se colocó en 600 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces

con 200 ml de diclorometano/isopropanol (4:1) en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y, bajo presión reducida, se concentró hasta secar. El residuo se recristalizó a partir de 250 ml de acetonitrilo (7,56 g). El licor madre se concentró y el residuo se recristalizó nuevamente desde 125 ml de acetonitrilo (3,65 g). Se aislaron 11,2 g (64% del rendimiento teórico, 1ra fracción, limpia) y 2,63 g (14% del rendimiento teórico, 2da fracción, aproximadamente 90% de pureza, licor madre concentrado) de 8-cloro-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol como un sólido color amarillo-anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,21 (3H), 3,18 (1H), 3,49 (1H), 3,65 (1H), 3,77 (1H), 3,98 (1H), 4,15 (1H), 4,41 (1H), 6,59 (1H), 7,72 (1H), 7,97 (1H), 11,59 (1H). LC-MS (método 1): Rt = 3,05 min; MS (ESI/APCIpos) m/z = 280,2 $[M+H]^+$.

Intermediario-8

4,8-dicloro-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1,7-naftiridina

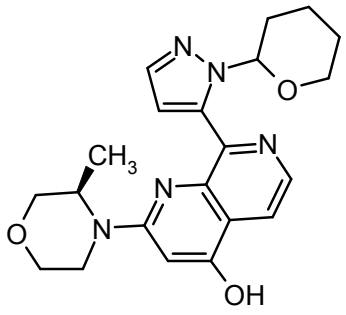


Se suspendieron 0,50 g (1,8 mmol) de 8-cloro-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1,7-naftiridin-4-ol en 1,6 ml

(17 mmol) de oxicloruro de fósforo, y la mezcla se agitó a 95°C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se colocó en un baño de hielo. La reacción se detuvo cuidadosamente por adición por goteo de NaOH (3N) hasta pH 9. La fase acuosa se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda luego se agitó con MeOH y se filtró. El sólido se secó bajo presión reducida a 40°C. El compuesto deseado se obtuvo sin purificación adicional. ^{1}H-RMN (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,25 (3H), 3,19 - 3,31 (1H), 3,50 (1H), 3,61 - 3,69 (1H), 3,74 - 3,81 (1H), 3,99 (1H), 4,29 (1H), 4,57 - 4,67 (1H), 7,77 - 7,81 (2H), 8,14 (1H). LC-MS (Método 3): m/z: $[M+H]^+$ = 299, Rt = 1,24 min.

Intermediario-9

2-[((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol

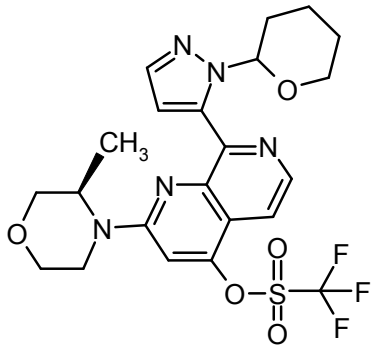


Bajo argón, se agregaron 146 mg (0,18 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II)

con diclorometano (1:1) y 2,33 g (7,15 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 500 mg (1,79 mmol) de 8-cloro-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol y 746 mg (2,68 mmol) de 1-(tetrahidropiran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en 7,5 ml de 1,4-dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 h. La solución de reacción color marrón se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (30 g); acetato de etilo (200 ml)]. De esta manera, se aislaron 506 mg (72% del rendimiento teórico) de 2-[(*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol como un aceite amarillo. LCMS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 396,3, Rt = 3,11 min.

Intermediario-10

trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo

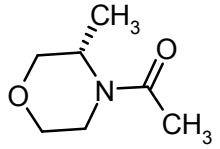


Bajo argón, se agitó una solución de 4,81 g (11,74 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol, 6,43 g (18 mmol) de N-fenilbis(trifluorometansulfonimida) y 4,18 ml (24 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 100 ml de diclorometano absoluto durante 3 días a temperatura ambiente. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía dos veces [gel de sílice 60 (400 g); diclormetano / metanol, 98 : 2/ acetato de etilo]. Se obtuvieron 2,6 g (42 % del rendimiento teórico) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS (método 1): m/z: [M+H]+ = 528,2, Rt = 4,00 min.

Intermediario-11

Paso a:

1-((*S*)-3-metilmorfolin-4-il)etanona

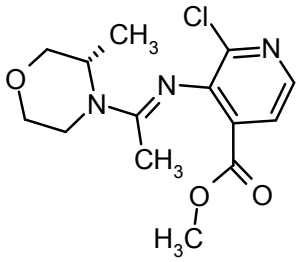


Se suspendieron 12,8 g (127 mmol) de (*S*)-3-metilmorfolina y 52,7 g (381 mmol) de carbonato de potasio en 300 ml de diclorometano, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se agregaron 19,9 g (254 mmol) de cloruro de acetilo con enfriamiento en baño de hielo y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 7 d. El carbonato de potasio se retiró por filtración con succión y se lavó. Con enfriamiento en baño de hielo, se agregaron 43 ml (248 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina al licor madre, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se lavó tres veces con 200 ml de agua en cada caso, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta secar bajo presión reducida. Se aislaron 9,39 g (69% del rendimiento teórico) de 1-((*S*)-3-metilmorfolin-4-il)etanona como un aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,23-1,35 (3H), 2,04-2,08 (3H), 2,98 (1/2H), 3,40-3,49 (2H), 3,53-3,60 (1H), 3,66-3,69 (1H), 3,79 (1/2H), 3,87 (1H), 4,24 (1/2H), 4,56 (1/2H).

Paso b:

2-cloro-3-[1-((*S*)-3-metilmorfolin-4-il)et-(*E*)-ilidenamino]isonicotinato de metilo

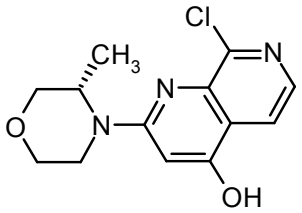


Bajo argón y a una temperatura de 0°C, se agregaron 18,3 ml de (197 mmol) de oxicloruro de fósforo a una solución de 9,39 g (65,6 mmol) de 1-((*S*)-3-metilmorfolin-4-il)etanona en 83 ml de 1,2-dicloroetano

absoluto. La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregaron 12,37 g (65,6 mmol) de 3-amino-2-cloroisonicotinato de metilo. La mezcla se agitó a 80°C durante 5 h. El 1,2-dicloroetano se destiló. Para el tratamiento posterior, la mezcla se colocó en 200 ml de diclorometano y 100 ml de agua, con agitación vigorosa, agregando lentamente, en porciones, carbonato de sodio sólido, el pH se ajustó a pH = 9 y la mezcla luego se extrajo tres veces con 250 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró bajo presión reducida. De esta manera, se obtuvo 2-cloro-3-[1-((*S*)-3-metilmorfolin-4-il)et-(*E*)-ilidenamino]isonicotinato de metilo con un rendimiento de 19,2 g (94% del rendimiento teórico) como un aceite marrón que se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,37 (3H), 1,78 (3H), 3,35 (1H); 3,58 (1H), 3,72-3,75 (3H), 3,83 (3H), 3,95 (1H), 4,28 (1H), 7,52 (1H), 8,01 (1H). LC-MS (método 1): Rt = 0,23 min; MS (ESI/APCIpos) m/z = 312,2 $[M+H]^+$.

Paso c:

8-cloro-2-((*S*)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol

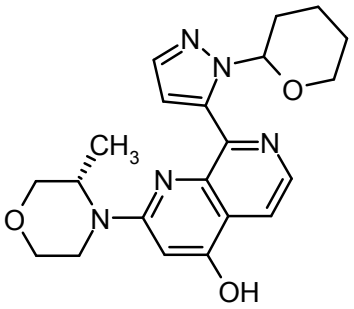


Bajo argón a 0°C, se agregó una solución de 30,8 g (184 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de litio, disuelta en 250 ml de tetrahidrofurano seco, por goteo durante un periodo de 15 min a una solución de 19,2 g (61,5 mmol) de 2-cloro-3-[1-(*S*)-3-metilmorfolin-4-il)et-(E)-ilidenamino]isonicotinato de metilo en 600 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Para el tratamiento posterior, se agregaron 50 ml de agua cuidadosamente y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se colocó en 600 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con 200 ml de diclorometano/isopropanol (4:1) en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y, bajo presión reducida, se concentró hasta secar. El residuo se recristalizó a partir de 250 ml de acetonitrilo (5,7 g). El licor madre se concentró y el residuo se recristalizó nuevamente desde 125 ml de acetonitrilo (5,0 g). Se aislaron 10,7 g (62% del rendimiento teórico, 1ra fracción, limpia) y 4,53 g (24% del rendimiento teórico, 2da fracción, aproximadamente 90% de pureza, licor madre concentrado)

de 8-cloro-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol como un sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,21 (3H), 3,18 (1H), 3,49 (1H), 3,65 (1H), 3,76 (1H), 3,98 (1H), 4,15 (1H), 4,40 (1H), 6,60 (1H), 7,72 (1H), 7,97 (1H), 11,6 (1H). LC-MS (método 1): Rt = 3,05 min; MS (ESI/APCIpos) m/z = 280,2 $[M+H]^+$.

Paso d:

2-((*S*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol



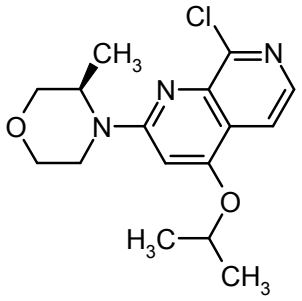
Bajo argón, se agregaron 583 mg (0,75 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) y 9,31 g (28,6 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 2,00 g (7,15 mmol) de 8-cloro-2-((*S*)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol y 2,98 g (10,7 mmol) de pinacoléster de ácido 1-(tetrahidropiran-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-borónico en 80 ml de 1,4-dioxano absoluto. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces y se agitó a 85°C durante 3 h. Debido a que, de

acuerdo con el análisis por LC/MS, la conversión resultó incompleta y se detuvo (material de partida:producto aproximadamente 40:60), se agregaron otros 2 g de pinacoléster de ácido 1-(tetrahidropiran-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-borónico, 200 mg de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) y 3 g de carbonato de cesio a la solución de la reacción y la mezcla se agitó a 85°C durante 1 h. El solvente se destiló y se agregaron 100 ml de solución saturada de cloruro de amonio al residuo. La fase acuosa se extrajo cuatro veces con 100 ml de diclorometano/isopropanol 4:1 en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (2 x 80 g, 50 µm); diclorometano/metanol 96:4 a 90:10]. Esto dio 402 mg (13% del rendimiento teórico) de 2-((*S*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol como un sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,18 (3H), 1,44-1,61 (3H), 1,91-2,00 (2H), 2,32-2,40 (1H), 3,09-3,18 (1H), 3,21-3,28 (1H), 3,45 (1H), 3,60-3,76 (3H), 3,91-4,02 (2H), 4,30 (1H), 6,09 (1H), 6,59 (1H), 6,91 (1H), 7,59 (1H), 7,77 (1H), 8,33

(1H), 11,46 (1H). LC-MS (método 1): Rt = 3,08 min; MS (ESI/APCIpos) m/z = 396,2 $[M+H]^+$.

Intermediario-12

8-cloro-2-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(propan-2-iloxi)-1,7-naftiridina



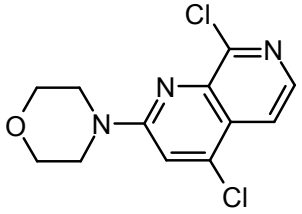
Se agregaron 2,96 g (21,5 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 5 g (18 mmol) de 8-cloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol y 3,57 ml (36 mmol) de 2-iodopropano en 50 ml de acetonitrilo seco. La suspensión se agitó a 85°C durante 2 h. El avance de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Se agregaron 100 ml de agua a la mezcla. La fase acuosa se extrajo tres veces con 50 ml acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (80 g, 30 µm); acetato de etilo (500 ml)]. Se obtuvieron 4 g (70% del rendimiento teórico) de 8-cloro-2-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(propan-2-iloxi)-1,7-naftiridina como un sólido color beige. LC-MS (método 1): m/z:

$[M+H]^+$ = 322,2, Rt = 3,79 min.

Intermediario-13

Paso a:

4,8-dicloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridina

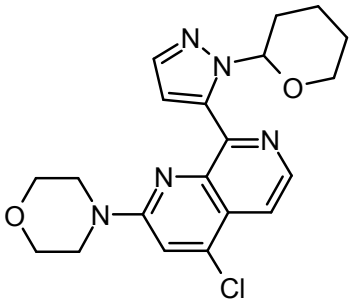


Se suspendieron 3 g (11,3 mmol) de 8-cloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol en 10 ml (107 mmol) de oxicloruro de fósforo, y la mezcla se agitó a 95°C durante 3 h. Se formó una solución transparente color marrón. Para el tratamiento posterior, la mezcla se ajustó cuidadosamente, con enfriamiento con hielo, hasta pH 8 usando una solución de hidróxido de sodio 5N. Esta fase acuosa se extrajo tres veces con 50 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El sólido marrón resultante se trituró con 10 ml de metanol, se retiró por filtración y luego se secó. Esto dio 2,48 g (77% del rendimiento teórico) de 4,8-diclori-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridina como un sólido color marrón claro. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 284,2, Rt = 3,53 min.

Paso b:

4-cloro-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-

2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

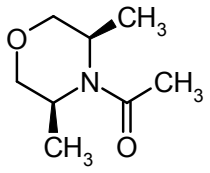


Bajo argón, se agregaron 813 mg (0,7 mmol) de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) y 2,92 g (21,1 mmol) de carbonato de potasio a una suspensión de 2 g (7,04 mmol) de 4,8-dicloro-2-(morfolin-4-il)-[1,7]naftiridina y 2,94 g (10,56 mmol) de 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en 30 ml de dimetoxietano y 3 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Para el tratamiento posterior, se agregaron 20 ml de solución de bicarbonato de sodio a la mezcla. El sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con 5 ml de agua. Esto dio 2 g (71% del rendimiento teórico) de 4-cloro-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 400,3, Rt = 3,62 min.

Intermediario-14

Paso a:

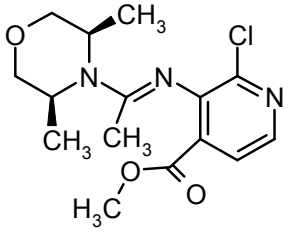
1-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etanona



Se disolvió (3R,5S)-3,5-dimetilmorfolina (0,50 g, 4,3 mmol, 1 eq.) en piridina (8,6 mL, 0,11 mol, 25 eq.) y se agregó anhídrido acético (4,0 mL, 42 mmol, 10 eq.). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida y se obtuvo el producto deseado con 95% de rendimiento (0,64 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,22 (6H), 2,00 (3H), 3,44 (2H), 3,65 (2H), 4,00 (2H). LC-MS (Método 3): m/z: $[M+H]^+$ = 158, Rt = 0,57 min.

Paso b:

2-cloro-3-[(E)-{1-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etiliden}amino]isonicotinato de metilo

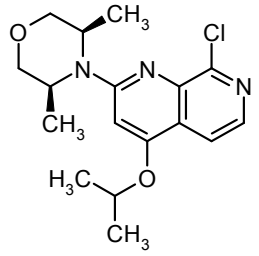


Se disolvió 1-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etanona (0,54 g, 3,4 mmol, 2,3 eq.) en DCE (2,7 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se agregó $POCl_3$ (0,46 mL, 4,3 mmol, 3,3 eq.) lentamente y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Luego de 30 minutos, se agregó 3-amino-2-cloroisonicotinato de metilo (0,28 g,

1,5 mmol, 1 eq.) en una porción y la mezcla se agitó a 80°C. Después de 6 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La mezcla cruda se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó tres veces con $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía flash (gradiente: hexano 100% hasta EtOAc 100%). El producto deseado se obtuvo con 58% de rendimiento (0,28 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,29 (3H), 1,33 (3H), 1,77 (3H), 3,56 (2H), 3,72 (2H), 3,77 (3H), 4,06 - 4,24 (2H), 7,56 (1H), 8,01 (1H). LC-MS (Método 3): m/z: $[M+H]^+$ = 326, Rt = 0,85 min.

Paso c:

8-cloro-2-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-4-isopropoxi-1,7-naftiridina



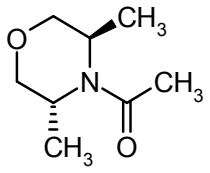
Se disolvió 2-cloro-3-[(E)-{1-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etiliden}amino]isonicotinato de metilo (0,28 g, 0,86 mmol, 1 eq.) en THF seco (6 mL) bajo una atmósfera inerte (argón). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó una solución de

LiHMDS (1,0 M en THF, 2,5 mL, 2,6 mmol, 3 eq.) lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con H_2O y se concentró bajo presión reducida. El 8-cloro-2-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-1,7-naftiridin-4-ol crudo (0,36 g) se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. Se agregó CH_3CN (10 mL) a 8-cloro-2-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-1,7-naftiridin-4-ol (0,20 g, 0,68 mmol, 1 eq.). Se agregó 2-iodopropano (0,13 mL, 1,4 mmol, 2 eq.) y K_2CO_3 (0,14 g, 0,81 mmol, 1,2 eq.) en forma secuencial a la suspensión. La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 16h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y se lavó tres veces con H_2O. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró bajo presión reducida. El producto deseado se obtuvo sin purificación adicional con 60 % de rendimiento al cabo de dos pasos. ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,31 (6H), 1,39 (6H), 3,64 (2H), 3,83 (2H), 4,54 (2H), 5,04 (1H), 6,66 (1H), 7,68 (1H), 7,97 (1H). LC-MS (Método 3): m/z: $[M+H]^+$ = 336, Rt = 1,39 min.

Intermediario-15

Paso a:

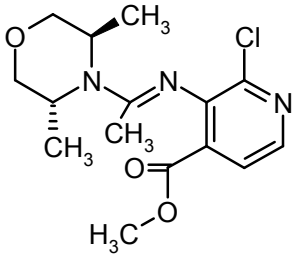
1-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etanona



Se disolvió (3R,5R)-3,5-dimetilmorfolina (0,50 g, 4,3 mmol, 1 eq.) en piridina (8,6 mL, 0,11 mmol, 25 eq.) y se agregó anhídrido acético (4,0 mL, 0,42 mmol, 10 eq.). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida y se obtuvo el producto deseado con rendimiento cuantitativo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,26 (6H), 2,00 (3H), 3,43 - 3,59 (2H), 3,83 - 3,97 (4H). LC-MS (Método 3): m/z: $[M+H]^+$ = 158, Rt = 0,56 min.

Paso b:

2-cloro-3-[(E)-{1-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etiliden}amino]isonicotinato de metilo

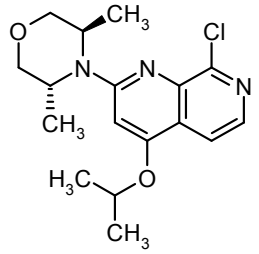


Se disolvió 1-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etanona (0,70 g, 4,4 mmol, 2,3 eq.) en DCE (10 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se agregó $POCl_3$ (0,59 mL, 6,4 mmol, 3,3 eq.) lentamente y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Luego de 30 minutos, se

agregó 3-amino-2-cloroisonicotinato de metilo (0,36 g, 1,9 mmol, 1 eq.) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 48 horas, la reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía flash (gradiente: hexano 100% hasta EtOAc 100%). Se obtuvo el producto deseado con 18% de rendimiento (0,12 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,26 (3H), 1,33 (3H), 1,79 (3H), 3,55 (2H), 3,77 (3H), 3,89 - 4,00 (4H), 7,54 - 7,58 (1H), 8,02 - 8,06 (1H).

Paso c:

8-cloro-2-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-4-isopropoxi-1,7-naftiridina



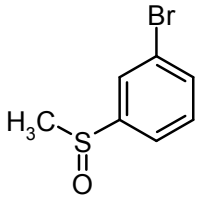
Se disolvió 2-cloro-3-[(E)-{1-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etiliden}amino]isonicotinato de metilo (0,12 g, 0,36 mmol, 1 eq.) en THF seco (2,5 mL) bajo una atmósfera inerte (argón). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó una solución de LiHMDS (1,0 M en THF, 1,1 mL, 1,1 mmol, 3 eq.)

lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con H_2O y se concentró bajo presión reducida. El 8-cloro-2-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-1,7-naftiridin-4-ol crudo (0,36 g) se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. Se agregó CH_3CN (6,8 mL) a 8-cloro-2-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-1,7-naftiridin-4-ol (0,14 g, 0,46 mmol, 1 eq.). Se agregó 2-iodopropano (0,10 mL, 0,90 mmol, 2 eq.) y K_2CO_3 (74 mg, 0,55 mmol, 1,2 eq.) en forma secuencial a la suspensión. La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 48 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H_2O, se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 y se lavó con NaCl saturado. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. El producto deseado se obtuvo sin purificación adicional con 52% de rendimiento al cabo de dos pasos (81 mg). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,26 (6H), 1,39 (6H), 3,58 - 3,64 (2H), 3,99 - 4,04 (2H), 4,17 - 4,25 (2H), 4,97 - 5,07 (1H), 6,85 (1H), 7,73 (1H), 8,06 (1H). LC-MS (Método 3): m/z: $[M+H]^+$ = 336, Rt = 1,38min.

Intermediario-16

Paso a:

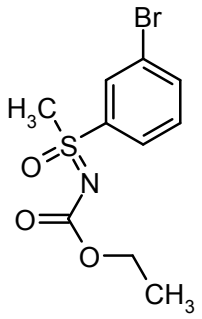
1-bromo-3-(metilsulfinil)benceno



A una solución de (3-bromofenil)(metil)sulfano (50,0 g, 0,246 mol) en CH_3CN (500 mL) se agregó $FeCl_3$ (1,2 g, 7,4 mmol) con agitación. Luego de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y luego se enfrió a 0 °C. Se agregó H_5IO_6 (62,0 g, 0,272 mol) en porciones y luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. El análisis por TLC (PE: EA = 3: 1, R_f = 0,4) mostró que se había consumido la mayor parte del material de partida. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (1,0 L) y se extrajo con EA (300 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 1-bromo-3-(metilsulfinil)benceno (55,0 g) como un aceite amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso b:

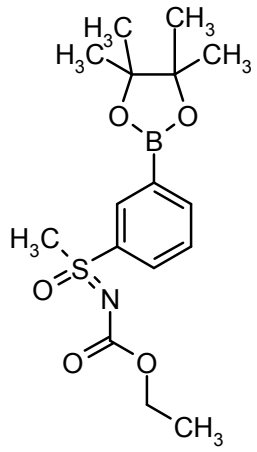
1-bromo-3-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)benceno



A una suspensión de 1-bromo-3-(metilsulfinil)benceno (55,0 g, 0,251 mol), carbamato de etilo (45,0 g, 0,505 mol), MgO (40,3 g, 1,0 mol) y $Rh_2(OAc)_4$ (2,6 g, 7,6 mmol) en DCM (600 mL) se agregó $PhI(OAc)_2$ (122,0 g, 0,378 mol) cuidadosamente bajo N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El análisis por TLC (PE: EA = 1: 1, R_f = 0,8) mostró que se había consumido la mayor parte del material de partida. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto crudo, que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA = 20: 1-5: 1) para dar 1-bromo-3-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)benceno (55,0 g, 81,4% del rendimiento teórico) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,15 - 8,14 (1H), 7,94 - 7,92 (1H), 7,81 - 7,80 (1H), 7,51 - 7,47 (1H), 4,13 - 4,08 (2H), 3,32 (3H), 1,25 (3H).

Paso c:

4,4,5,5-tetrametil-(3-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano



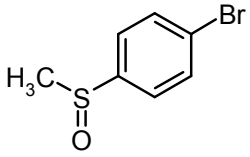
A una solución de 1-bromo-4-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)benceno (55,0 g, 0,18 mol) en dioxano anhidro (600 mL) se agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2- dioxaborolano) (53,0 g, 0,209 mol), KOAc (35,3 g, 0,34 mol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (4,0 g, 5,47 mmol) bajo N_2. Luego de la adición, la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. El análisis por TLC (PE: EA = 1: 1, R_f = 0,6) mostró que se había consumido la mayor parte del material de partida. La mezcla se filtró y al material filtrado se agregó CH_3COOH (20,0 g, 0,33 mol) y pinacol (30,0 g, 0,253 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA = 20: 1-5: 1) para dar el material crudo, que se lavó con PE/EA (100 mL x 2, PE: EA = 1: 10) para dar 4,4,5,5-tetrametil-(3-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (35,0 g, 55,2% del rendimiento teórico)

como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ = 8,40 (1H), 8,09 - 8,07 (1H), 7,61 - 7,58 (1H), 4,13 - 4,07 (2H), 3,32 (3H), 1,35 (12H), 1,25 - 1,22 (3H). LC-MS método 2: (ES-API) m/z = 272,0 $(M+H-82)^+$.

Intermediario-17

Paso a:

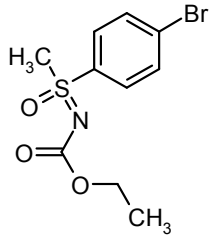
1-bromo-4-(metilsulfinil)benceno



A una solución de (3-bromofenil)(metil)sulfano (100,0 g, 0,492 mol) en CH_3CN (500 mL) se agregó $FeCl_3$ (2,4 g, 14,8 mmol) con agitación. Luego de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y luego se enfrió a 0 ^{0}C. Se agregó H_5IO_6 (124,2 g, 0,545 mol) en porciones y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. El análisis por TLC (PE : EA = 5 : 1, R_f = 0,2) mostró que se había consumido la mayor parte del material de partida. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (1,0 L) y se extrajo con EA (300 mL x 4). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (300 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EA = 20: 1 ~ 5: 1) para dar 1-bromo-4-(metilsulfinil)benceno (103,0 g, 95,5% del rendimiento teórico) como un sólido blanco.

Paso b

1-bromo-4-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)benceno

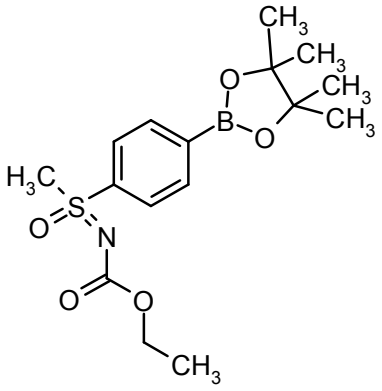


A una suspensión de 1-bromo-4-(metilsulfinil)benceno (100,0 g, 0,456 mol), carbamato de etilo (77,0 g, 0,864 mol), MgO (73,4 g, 1,821 mol) y $Rh_2(OAc)_4$ (4,7 g, 10,63 mmol) en DCM (1,5 L) se agregó $PhI(OAc)_2$ (221,5 g, 0,688 mol) cuidadosamente bajo N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. El análisis por TLC (PE : EA = 1 : 1, R_f = 0,7) mostró que se había consumido la mayor parte del material de partida. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EA = 20: 1 ~ 5: 1) para dar 1-bromo-4-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)benceno (95,0 g, 68,0% del rendimiento teórico) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,87 - 7,85 (2H), 7,76 - 7,74 (2H), 4,13 - 4,08 (2H), 3,30 (3H), 1,28 - 1,22 (3H).

Paso c:

4,4,5,5-tetrametil-(4-(N-(etoxicarbonil)-S-

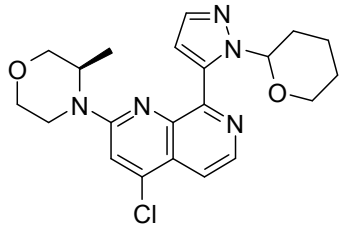
metilsulfonimidoil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano



A una solución de 1-bromo-4-(N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)benceno (95,0 g, 0,310 mol) en dioxano anhidro (1,5 L) se agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2- dioxaborolano) (95,0 g, 0,374 mol), KOAc (61,0 g, 0,622 mol) y Pd(dppf)Cl_2 (7,0 g, 9,57 mmol) bajo N_2. Luego de la adición, la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se filtró y al material filtrado se agregó CH_3COOH (18,0 g, 0,30 mol) y pinacol (18,0 g, 0,152 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró y el residuo primero se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EA = 20: 1 ~ 5: 1) y luego se lavó con EA/PE (100 mL x 2, EA/PE = 1: 10) para dar el compuesto del título (87,0 g, 79,5% del rendimiento teórico) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d4): δ = 8,04 - 7,97 (4H), 4,13 - 4,06 (2H), 3,30 (3H), 1,36 (12H), 1,25 - 1,21 (3H). LC-MS método 2: (ES-API) m/z = 272,1 $(M+H-82)^+$.

Intermediario-18

4-cloro-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Se disolvió el Intermediario-8 (0,5 g, 1,7 mmol), 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,47 g, 1,7 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,12 g, 0,17 mmol) en DME (15 mL). Se agregó carbonato de potasio (2,5 mL, 5,0 mmol, solución acuosa 2M) y la reacción se calentó durante 10 minutos bajo irradiación de microondas a 130°C. La mezcla de reacción se secó mediante filtración a través de un filtro de silicio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexano\acetato de etilo). El compuesto del título se obtuvo con 45% de rendimiento (0,5 g).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,21 (dd, 3H), 1,40 - 1,64 (m, 3H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 2,30 - 2,39 (m, 1H), 3,15 - 3,28 (m, 2H), 3,41 - 3,52 (m, 1H), 3,57 - 3,78 (m, 3H), 3,92 - 3,99 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,44 - 4,54 (m, 1H), 5,99 - 6,09 (m, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,62

(s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,49 (d, 1H).

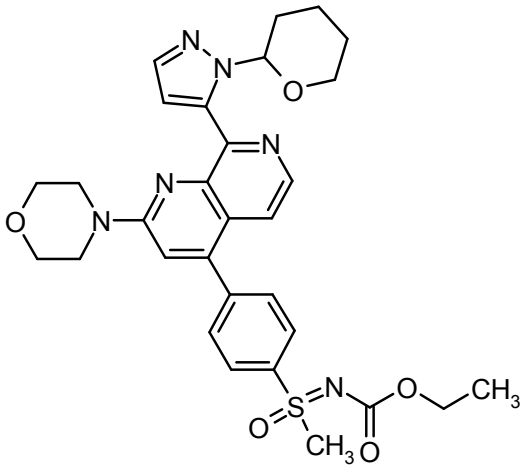
Preparación de los compuestos de la presente invención

Ejemplo 1

4-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]-naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida

Paso a:

4-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida

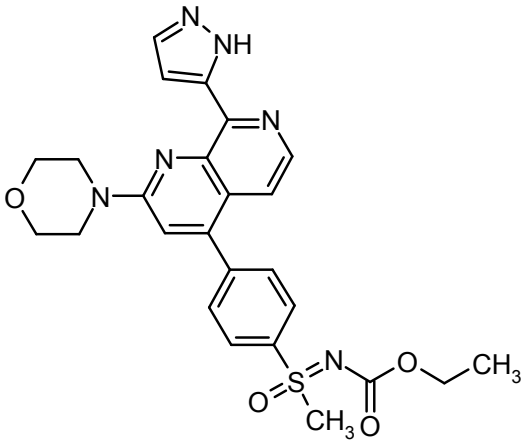


Bajo argón, se agregaron 48 mg (0,06 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 761 mg (2,34 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 300 mg (0,58 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 413 mg (1,17 mmol) de pinacoléster en 7,5 ml de dioxano

absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 280 mg (81% del rendimiento teórico) de 4-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida como un aceite amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 591,3, Rt = 3,43 min.

Paso b:

4-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]-naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida

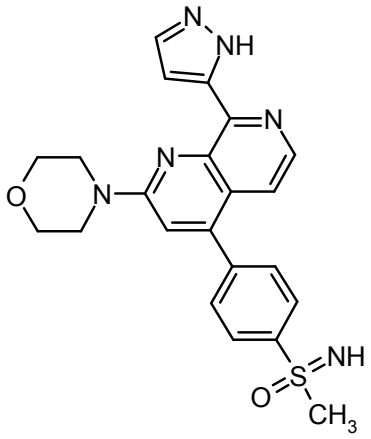


Se disolvieron 185 mg (0,31 mmol) de 4-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida en 20 ml de etanol, y se agregaron 4 ml de (8 mmol) de ácido clorhídrico 2N. Luego de 1 h,

el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El etanol se destiló bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. Esto dio 158 mg (99% del rendimiento teórico) de 4-[(2-(Morfolin-4-il)-8-[2H-pirazol-3-il]-[1,7]¬naftiridin-4-il]fenil-N-etoxicarbonil-S-metilsulfoximida como un sólido incoloro. p.f. 230-232°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,12-1,15 (3H), 3,56 (3H), 3,80 (8H), 3,91-4,00 (2H), 7,33-7,35 (1H), 7,42 (1H), 7,57 (1H), 7,65 (1H), 7,88-7,90 (2H), 8,15-8,17 (2H), 8,35-8,36 (1H), 13,40 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 507,3, Rt = 2,93 min.

Ejemplo 2

4-[(2-(Morfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*S*-metilsulfoximida



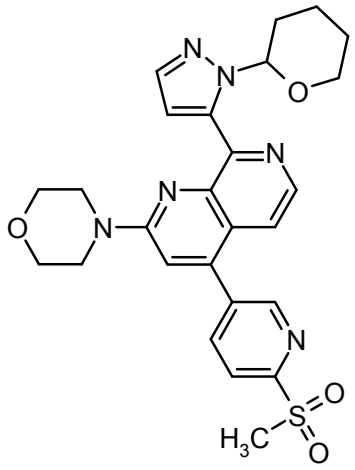
Se suspendieron 158 mg (0,312 mmol) de 4-[(2-(morfolin-4-il)-8-[-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida en 10 ml de metóxido de sodio (33%), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. Para el tratamiento posterior, se agregaron 20 ml de agua y la mezcla luego se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido formado se trituró con 5 ml de metanol, se retiró por filtración y se secó. Esto dio 88 mg (65% del rendimiento teórico) de 4-[(2-(morfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*S*-metilsulfoximida como un sólido amarillo. p.f. 271-273°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,17 (3H), 3,80 (8H), 4,35 (1H), 7,35-7,37 (1H), 7,42 (1H), 7,54 (1H), 7,65 (1H), 7,79-7,82 (2H), 8,12-8,14 (2H), 8,34-8,35 (1H), 13,40 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 435,3, Rt = 2,62 min.

Ejemplo 3

4-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

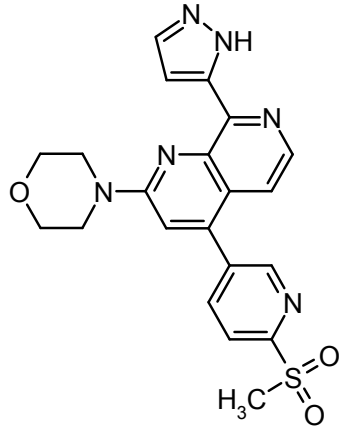


Bajo argón, se agregaron 16 mg (0,019 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) a una mezcla de 100 mg (0,20 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 78 mg (0,39 mmol) de ácido [6-(metilsulfonil)piridin-3-il]borónico en 1,4 ml de dioxano y 254 mg (0,78 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 110 °C durante 4 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y

las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el producto crudo (168 mg) se usó sin purificación adicional.

Paso b:

4-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Se agregaron 0,37 ml (0,73 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 165 mg de 4-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda en 1,5 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC

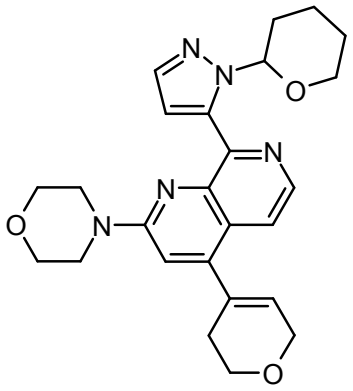
preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 9 mg (0,02 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 3,40 (3H), 3,82 (8H), 7,38 (1H), 7,43 (1H), 7,66 (1H), 7,70 (1H), 8,26 (1H), 8,36 (1H), 8,40 (1H), 9,01 (1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 4

4-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

4-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

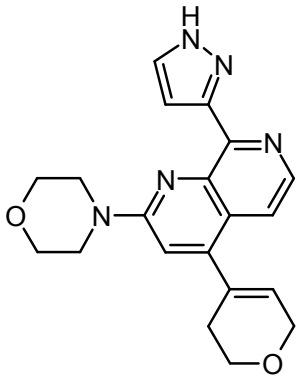


Bajo argón, se agregaron 40 mg (0,05 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl_2) y 635 mg (1,95 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 250 mg (0,49 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 205 mg (0,97 mmol) de

ácido 3,6-dihidro-2*H*-piran-4-borónico y pinacoléster en 5,0 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 4 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 55 mg (25% del rendimiento teórico) de 4-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 448,4, Rt = 3,43 min.

Paso b:

4-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Se agregó una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético a 50 mg (0,11 mmol) de 4-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, el ácido trifluoroacético se destiló y el residuo se ajustó a

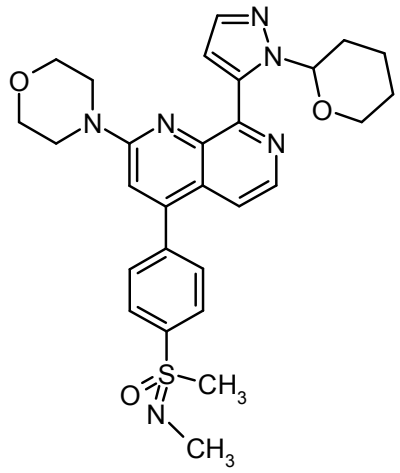
pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 15 mg (37% del rendimiento teórico) de 4-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. p.f. 233-235°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,76-3,78 (10H), 3,90-3,92 (2H), 4,29-4,31 (2H), 5,99 (1H), 7,38 (2H), 7,61 (1H), 7,66-7,67 (1H), 8,35-8,36 (1H), 13,35 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 364,3, Rt = 2,71 min.

Ejemplo 5

4-[4-(N,S-dimetilsulfonimidoil)fenil]-2-[morfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[4-(N,S-dimetilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

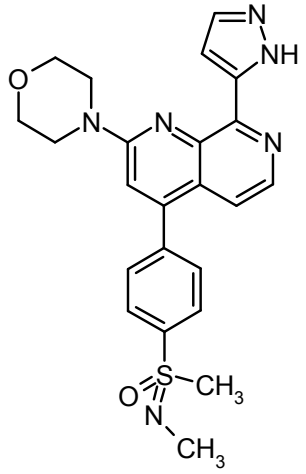


Se disolvió 2-[morfolin-4-il]-4-[4-(S-metilsulfonimidoil)fenil]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina (83 mg, 0,16 mmol, 1 eq.) en THF (3 mL) y NaH (60% en aceite mineral, 15 mg, 0,38 mmol, 2,4 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se agregó iodometano (35 µL, 0,56 mmol, 3,5 eq.). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se detuvo mediante la adición de H_2O. La fase acuosa se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (básica) y el compuesto deseado se obtuvo con 63% de rendimiento (57 mg). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,40 - 1,66 (3H), 1,92 - 2,05 (2H), 2,34 - 2,45 (1H), 2,55 (3H), 3,22 (3H), 3,24 - 3,30 (1H), 3,72 (9H), 6,06 - 6,12 (1H), 6,94 (1H), 7,43 (1H), 7,52 (1H), 7,64 (1H), 7,85 (2H), 8,03 (2H), 8,39 (1H). LC-MS

(Método 3): m/z: $[M+H]^+$ = 533, Rt = 0,94min.

Paso b:

4-[4-(N,S-dimetilsulfonimidoil)fenil]-2-[morfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Se disolvió 4-[4-(N,S-dimetilsulfonimidoil)fenil]-2-[morfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina (57 mg, 0,11 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (1,5 mL) y H_2O (1,5 mL). Se agregó ácido fórmico (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y la fase acuosa se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (gradiente desde Hex 100% hasta EtOAc 100%). El compuesto del título se obtuvo con 70% de rendimiento (46 mg). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 2,55 (3H), 3,22 (3H), 3,80 (8H), 7,38 (1H), 7,43 (1H), 7,57 (1H),

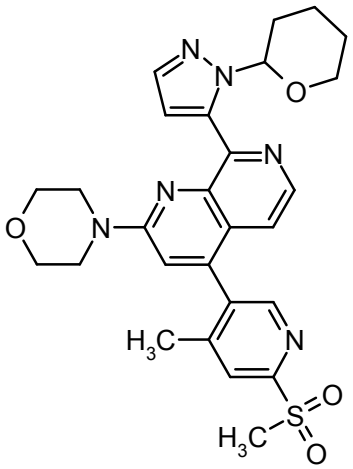
7,64 (1H), 7,84 (2H), 8,03 (2H), 8,35 (1H), 13,42 (1H). LC-MS (Método 3): m/z: $[M+H]^+$ = 449, Rt = 0,91min.

Ejemplo 6

4-[4-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[4-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

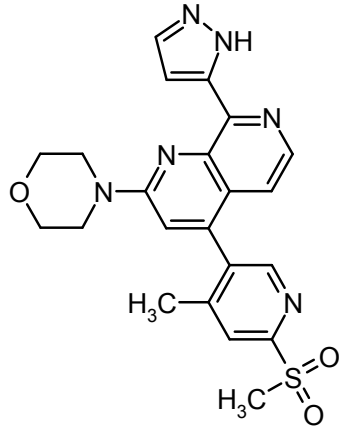


Bajo argón, se agregaron 16 mg (0,019 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) a una mezcla de 100 mg (0,20 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 116 mg (0,39 mmol) de 4-metil-2-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en 1,4 ml de dioxano y 254 mg (0,78 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un

horno de microondas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el producto crudo (164 mg) se usó sin purificación adicional.

Paso b:

4-[4-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Se agregó 0,31 ml (0,61 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 164 mg de 4-[4-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda en 1,0 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC

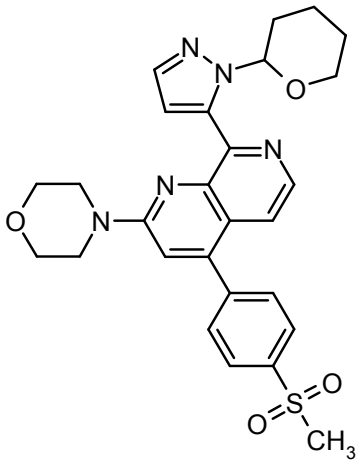
preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 31 mg (0,07 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,24 (3H), 3,37 (3H), 3,80 (8H), 7,00 (1H), 7,45 (1H), 7,65 (2H), 8,19 (1H), 8,30 (1H), 8,69 (1H), 13,44 (1H).

Ejemplo 7

4-(4-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

4-(4-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

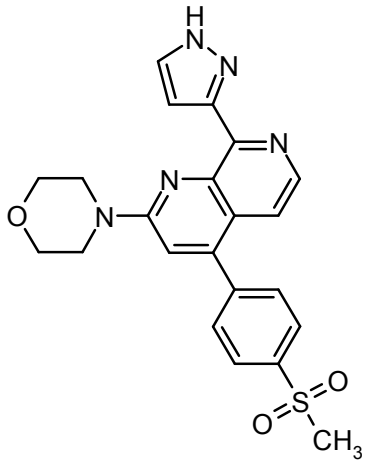


Bajo argón, se agregaron 25 mg (0,03 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl_2) y 391 mg (1,2 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 154 mg (0,3 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-

pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 169 mg (0,6 mmol) de pinacoléster de ácido 4-metilsulfonilfenilborónico en 3,0 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (12 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 110 mg (71% del rendimiento teórico) de 4-(4-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como una espuma amarilla. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 520,3, Rt = 3,38 min.

Paso b:

4-(4-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Una gota de agua y 2 ml de (26 mmol) de ácido trifluoroacético se agregaron a 110 mg (0,21 mmol) de 4-(4-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-

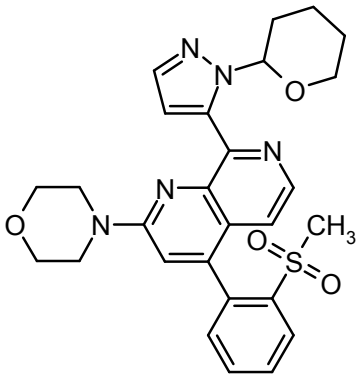
[1,7]naftiridina. Después de 3 h, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se retiró usando un evaporador rotativo y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. Se agregaron 5 ml de metanol al residuo. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración usando una frita y luego se secó. Esto dio 75 mg (81% del rendimiento teórico) de 4-(4-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. p.f. 260-262°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm): 3,33 (3H), 3,80 (8H), 7,36 (1H), 7,40 (1H), 7,56 (1H), 7,67 (1H), 7,86 (2H), 8,14 (2H), 8,33 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 8

clorhidrato de 4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

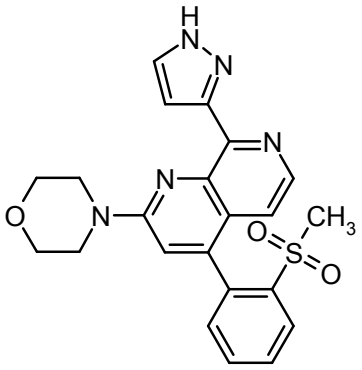


Bajo argón, se agregaron 30 mg (0,04 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 482 mg (1,48 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 190 mg (0,37 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 148 mg (0,74 mmol) de ácido 2-metansulfonilfenilborónico en 2,0 ml de dimetilformamida absoluta. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); cloroformo/metanol 95:5 (100 ml)]. Esto dio 60 mg (31% del rendimiento teórico) de 4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]-naftiridina como un aceite amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 520,3, Rt = 2,92 min.

Paso b:

4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-

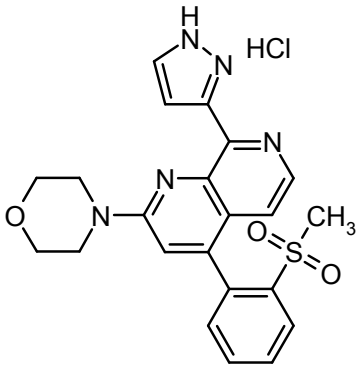
pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se agregaron a 60 mg (0,12 mmol) de 4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Luego de 10 min, el ácido trifluoroacético se destiló y el residuo se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 µm); cloroformo/metanol 95:5 (100 ml)]. Esto dio 20 mg (40% del rendimiento teórico) de 4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 436,2, Rt = 2,72 min.

Paso c:

clorhidrato de 4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Se disolvieron 20 mg (0,046 mmol) de 4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina en 3 ml de 2-butanol, y se agregaron 18 µl de trimetilclorosilano. La mezcla se agitó en el recipiente abierto a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido formado se retiró por filtración con succión y se secó. Esto dio 15 mg (69% del rendimiento teórico) de clorhidrato de 4-(2-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. p.f. 173-175°C. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ ppm): 3,05 (3H), 3,87-3,97 (8H), 7,36 (1H), 7,56-7,58 (1H), 7,72 (1H), 7,87 (1H), 7,89-7,95 (2H), 7,99 (1H), 8,19 (1H), 8,29 (1H), 8,29-8,31 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 436,2, Rt = 2,72 min.

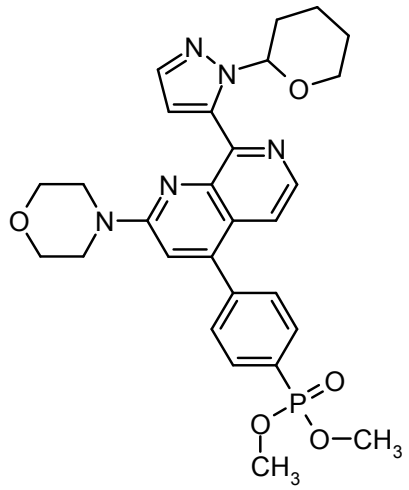
Ejemplo 9

{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-

naftiridin-4-il]fenil}fosfonato de dimetilo

Paso a:

(4-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)fosfonato de dimetilo

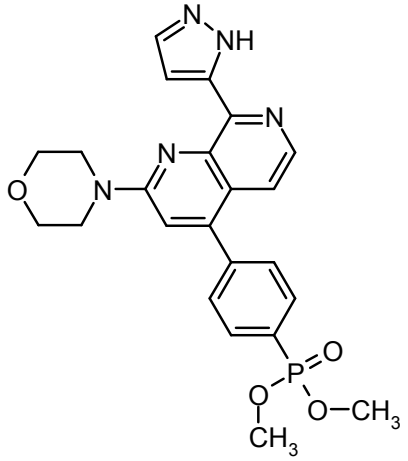


Bajo argón, se agregaron 12 mg (0,015 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) a una mezcla de 75 mg (0,15 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 91 mg (0,29 mmol) de [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]fosfonato de dimetilo en 1,1 ml de dioxano y 190 mg (0,58 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 110 °C durante 150 minutos. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas

combinadas se filtraron usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo) para dar 53 mg (0,10 mmol) del producto deseado.

Paso b:

{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}fosfonato de dimetilo



Se agregó 0,11 ml (0,22 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 53 mg de (4-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)fosfonato de dimetilo en 0,4 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó solución acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar 38 mg (0,08 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] =

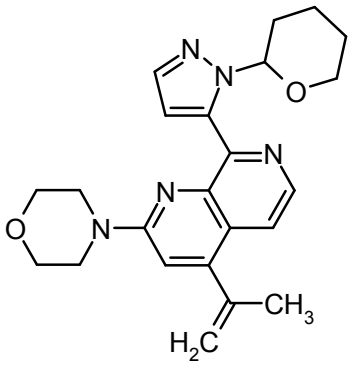
3,83 (4H), 3,87 (3H), 3,89 (3H), 3,98 (4H), 7,20 (1H), 7,39 (2H), 7,62 (2H), 7,78 (1H), 8,00 (1H), 8,04 (1H), 8,44 (1H).

Ejemplo 10

4-isopropenil-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

4-isopropenil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

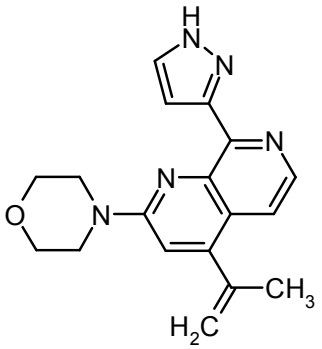


Bajo argón, se agregaron 24 mg (29 µmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 286 mg (0,88 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 483 mg (1,46 mmol) de tributilisopropenilestannano en 2,0 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 16 h. Se agregaron 20 ml de agua a la mezcla.

La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 µm); cloroformo (100 ml)]. Esto dio 50 mg (42% del rendimiento teórico) de 4-isopropenil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 406,4, Rt = 3,58 min.

Paso b:

4-isopropenil-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se agregaron a 50 mg (0,12 mmol) de 4-isopropenil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una hora, el ácido trifluoroacético luego se destiló y el residuo se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de

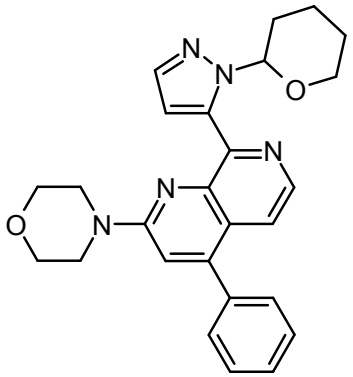
sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 µm); cloroformo/metanol 95:5 (100 ml)]. Esto dio 30 mg (76% del rendimiento teórico) de 4-isopropenil-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. p.f. 53-55°C. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 2,17 (3H), 3,70-3,73 (4H), 3,89-3,92 (4H), 5,12 (1H), 5,46 (1H), 7,02 (1H), 7,28 (1H), 7,53 (1H), 7,68 (1H), 8,39 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 322,3, Rt = 2,85 min.

Ejemplo 11

2-(morfolin-4-il)-4-fenil-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

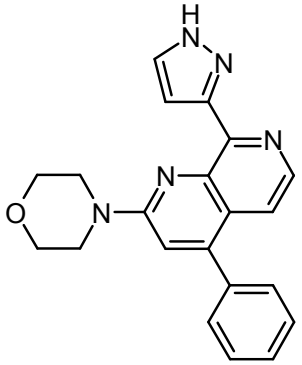
2-(morfolin-4-il)-4-fenil-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina



Bajo argón, se agregaron 74 mg (0,09 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 391 mg (1,2 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 154 mg (0,3 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 245 mg (1,2 mmol) de pinacoléster de ácido fenilborónico en 6,0 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (12 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 47 mg (36% del rendimiento teórico) de 2-(morfolin-4-il)-4-fenil-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 442,3, Rt = 3,81 min.

Paso b:

2-(morfolin-4-il)-4-fenil-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



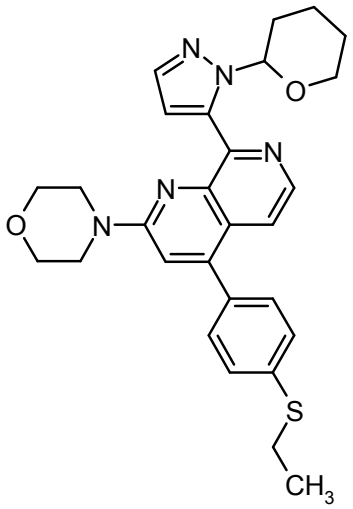
Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se agregaron a 47 mg (0,11 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-4-fenil-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Luego de 10 min, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se retiró con un evaporador rotativo y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. Se agregaron 5 ml de metanol al residuo. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración usando una frita y luego se secó. Esto dio 30 mg (75% del rendimiento teórico) de 2-(morfolin-4-il)-4-fenil-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. p.f. 89-91°C. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3,74-3,76 (4H), 3,91-3,93 (4H), 7,14 (1H), 7,31 (1H), 7,41 (1H), 7,45-7,47 (2H), 7,50-7,55 (3H), 7,70 (1H), 8,35 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 358,3, Rt = 3,16 min.

Ejemplo 12

4-[4-(S-etilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[4-(etilsulfanil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

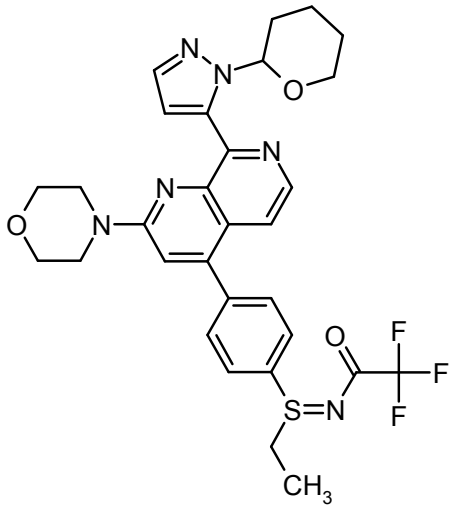


Bajo argón, se agregaron 24 mg (0,029 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) a una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 106 mg (0,58 mmol) de ácido [4-(etilsulfanil)fenil]borónico en 2,1 ml de dioxano y 381 mg (1,17 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 110 °C durante 10 minutos. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna

(DCM / etanol 0% - 30%) para dar 150 mg (0,03 mmol) del producto deseado, que contenía impurezas minoritarias, y que se usó sin purificaciones adicionales.

Paso b:

N-[etil(4-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)-λ⁴-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida



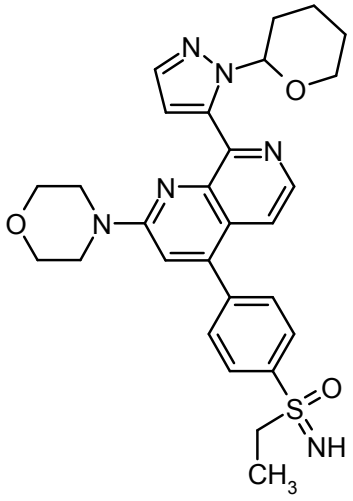
Bajo una atmósfera de argón, se agregó una solución de 49 mg (0,43 mmol) de 2,2,2-trifluoroacetamida en 0,16 ml de THF por goteo a una solución de 27 mg (0,29 mmol) de tert-butóxido de sodio en 0,23 ml de THF, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. Luego, se agregó una solución recién preparada de 53 mg (0,19 mmol) de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en 0,23 ml de THF por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10°C. Luego la

mezcla se agitó durante 10 minutos a 10 °C. Finalmente, se agregó una solución de 145 mg (0,29 mmol) de 4-[4-(etilsulfanil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en 0,23 ml de THF por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó durante 90 minutos a 10 °C y luego a temperatura ambiente durante la noche. El lote se diluyó con 0,6 ml de tolueno bajo enfriamiento y se agregó una solución acuosa de 36 mg (0,29 mmol) de sulfito de sodio en 1,1 mL de agua de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 15 °C. El lote se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio, se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar 33 mg del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,42 (3H), 1,61 (5H), 2,12 (2H), 2,59 (1H), 3,39 (2H), 3,48 (1H), 3,79 (6H), 3,98 (1H), 6,10 (1H), 7,00 (1H), 7,08 (1H), 7,37 (1H), 7,75 (3H), 7,97 (2H), 8,43 (1H).

Paso c:

4-[4-(S-etilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-

[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

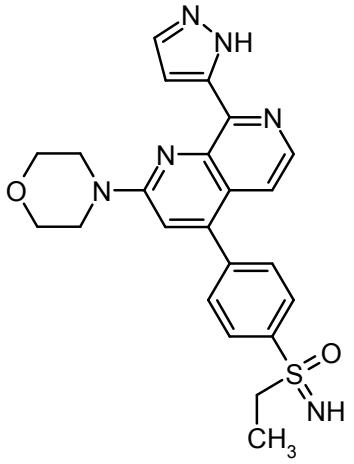


Se disolvieron 33 mg (0,054 mmol) de N-[etil(4-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)-λ^4-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida en 1,05 ml de metanol. A esta solución se agregó 0,37 mL de agua. El pH se ajustó a 10,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25%). Se agregaron 28 mg (0,046 mmol) de Oxone® y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregaron otros 28 mg (0,046 mmol) de Oxone®. El pH se ajustó a 10,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25%). El lote se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El pH se ajustó a 10,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25%) y el lote se agitó

a temperatura ambiente durante 4 días. El lote se filtró y el material filtrado se ajustó a pH 6-7 por medio de la adición de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1N. La mezcla se diluyó con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de sulfito de sodio (10%), se filtró usando un filtro Whatman, y se concentró para dar 25 mg de producto crudo que se usó sin purificación adicional.

Paso d:

4-[4-(S-etilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Se agregó 0,05 ml (0,11 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 25 mg de 4-[4-(S-etilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda en 0,22 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1

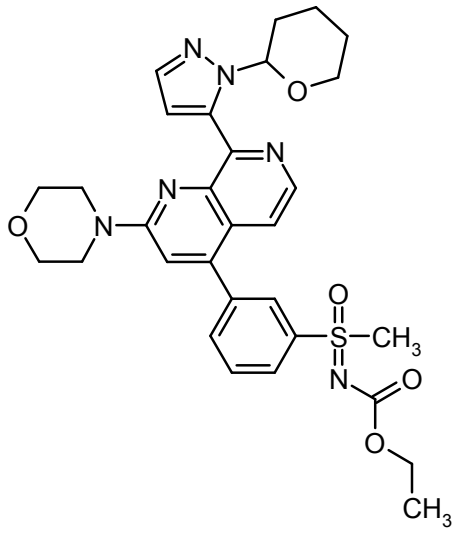
hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,15 (3H), 3,22 (2H), 3,81 (8H), 4,34 (1H), 7,36 (1H), 7,44 (1H), 7,56 (1H), 7,65 (1H), 7,81 (2H), 8,08 (2H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

Ejemplo 13

3-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida

Paso a:

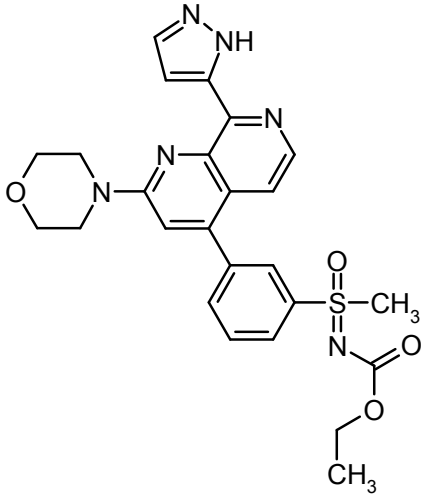
3-[(-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida



Bajo argón, se agregaron 48 mg (0,06 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 761 mg (2,34 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 300 mg (0,58 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 413 mg (1,17 mmol) de pinacoléster en 7,5 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 270 mg (78% del rendimiento teórico) de 3-[(-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]-naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida como un aceite amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 591,3, Rt = 3,42 min.

Paso b:

3-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida



Se disolvieron 260 mg (0,44 mmol) de 3-[(-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida en 10 ml de etanol, y se agregaron 5 ml de (10 mmol) de ácido clorhídrico 2N. Luego de 1 h, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El etanol se destiló bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60

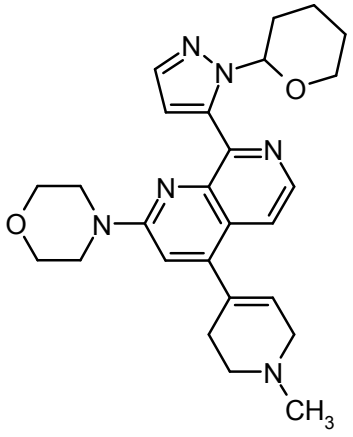
(25 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 160 mg (72% del rendimiento teórico) de 3-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida como un sólido amarillo. p.f. 115-117°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,09-1,13 (3H), 3,57 (3H), 3,81 (8H), 3,98-4,00 (2H), 7,34-7,35 (1H), 7,42 (1H), 7,56 (1H), 7,65 (1H), 7,91-7,96 (1H), 7,98-7,99 (1H), 8,10-8,33 (2H), 8,33-8,34 (1H), 13,40 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 507,3, Rt = 2,93 min.

Ejemplo 14

4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

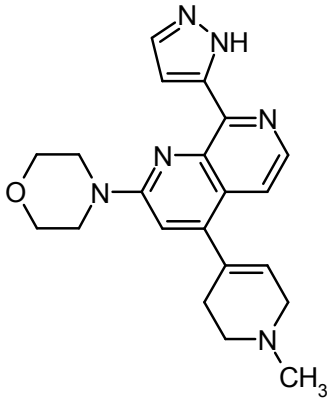


Bajo argón, 12 mg (0,015 mmol) de [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) se agregó a una mezcla de 75 mg (0,15 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 65 mg (0,29 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en 1,1 ml de dioxano y 190 mg (0,58 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 110 °C durante 150 minutos. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el producto crudo (142 mg) se usó sin purificación adicional.

Paso b:

4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Se agregó 0,36 ml (0,71 mmol) de solución acuosa de

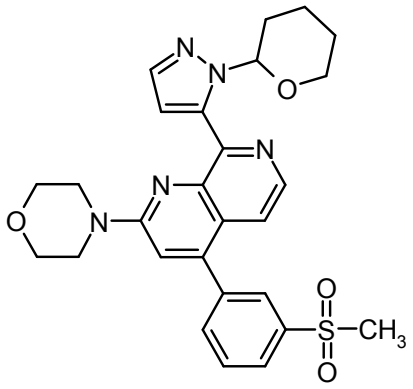
cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 142 mg de 4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda en 1,4 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 22 mg (0,06 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2,51 (3H), 2,59 (2H), 2,78 (2H), 3,23 (2H), 3,76 (4H), 3,96 (4H), 5,89 (1H), 7,07 (1H), 7,31 (1H), 7,57 (1H), 7,73 (1H), 8,43 (1H), 12,99 (1H).

Ejemplo 15

4-(3-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

4-(3-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

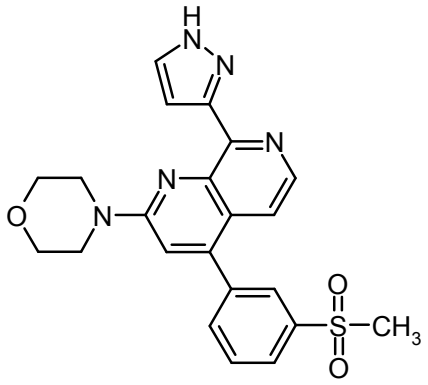


Bajo argón, se agregaron 24 mg (0,03 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 381 mg (1,17 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 165 mg (0,58 mmol) de 2-(3-metansulfonilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano en 5,0 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); cloroformo/metanol 95:5 (100 ml)]. Esto dio 80 mg (53% del rendimiento teórico) de 4-(3-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 520,3, Rt = 3,33 min.

Paso b:

4-(3-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-

pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se agregaron a 80 mg (0,15 mmol) de 4-(3-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, el ácido trifluoroacético se destiló y el residuo se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 µm); cloroformo/metanol 90:10 (100 ml)]. Esto dio 30 mg (45% del rendimiento teórico) de 4-(3-metansulfonilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. p.f. 255-257°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm): 3,30 (3H), 3,81 (8H), 7,36 (1H), 7,43 (1H), 7,56 (1H), 7,64 (1H), 7,86-

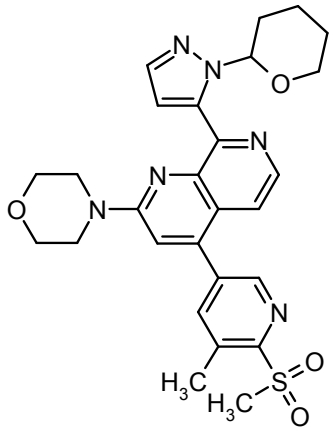
7,95 (2H), 8,10-8,13 (2H), 8,35 (1H), 13,41 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 436,2, Rt = 2,80 min.

Ejemplo 16

4-[5-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[5-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

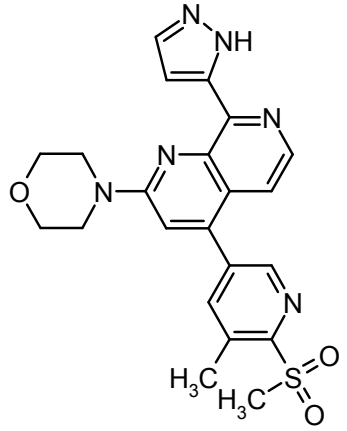


Bajo argón, se agregaron 16 mg (0,019 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) a una mezcla de 100 mg (0,20 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 116 mg (0,39 mmol) de 3-metil-2-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en 1,4 ml de dioxano y 254 mg (0,78 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 130 °C durante 10 minutos en un

horno de microondas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el producto crudo (119 mg) se usó sin purificación adicional.

Paso b:

4-[5-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Se agregó 0,22 ml (0,45 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 119 mg de 4-[5-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda en 1,0 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC

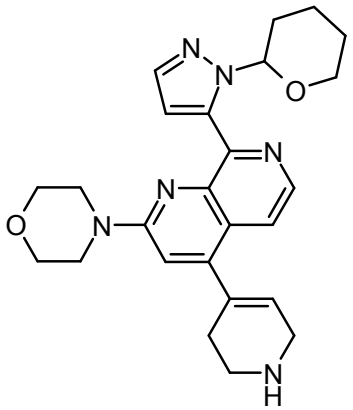
preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 7 mg (0,016 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,73 (3H), 3,48 (3H), 3,81 (8H), 7,41 (2H), 7,66 (2H), 8,22 (1H), 8,35 (1H), 8,73 (1H), 13,44 (1H).

Ejemplo 17

2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,7-naftiridina

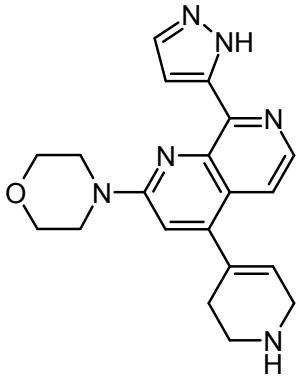


Bajo argón, se agregaron 12 mg (0,015 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) a una mezcla de 75 mg (0,15 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 71 mg (0,29 mmol) de clorhidrato de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1:1) en 1,1 ml de dioxano y 285 mg (0,88 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 110 °C durante 4 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 16 mg (0,04 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,76 (5H), 2,09 (2H), 2,52 (3H), 3,23 (2H), 3,47 (1H), 3,69 (5H), 3,83 (4H), 3,98 (1H), 5,93 (1H), 6,03 (1H), 6,95 (1H), 6,97 (1H), 7,64 (1H), 7,72 (1H), 8,43 (1H).

Paso b:

2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,7-naftiridina



Se agregó 0,04 ml (0,08 mmol) de solución acuosa de

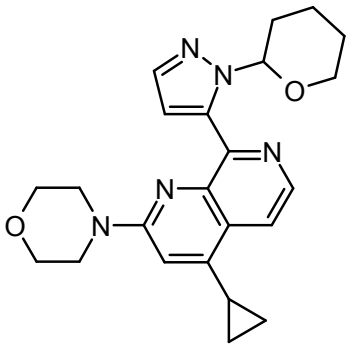
cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 16 mg (0,036 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,7-naftiridina en 0,17 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar 11 mg (0,030 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,32 (2H), 2,98 (2H), 3,42 (2H), 3,67 (1H), 3,76 (8H), 5,90 (1H), 7,29 (1H), 7,36 (1H), 7,63 (1H), 7,67 (1H), 8,35 (1H), 13,30 (1H).

Ejemplo 18

4-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

4-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

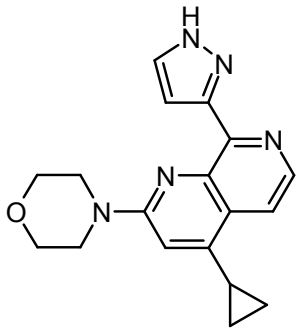


Bajo argón, se agregaron 80 mg (0,1 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 635 mg (2,0 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 250 mg (0,49 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 84 mg (0,97 mmol) de 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano en 5 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 4 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (40 g, 30 µm); cloroformo/metanol (1:1, 100 ml)]. Esto dio 150 mg (76% del rendimiento teórico) de 4-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 406,3, Rt = 3,53 min.

Paso b:

4-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-

[1,7]naftiridina

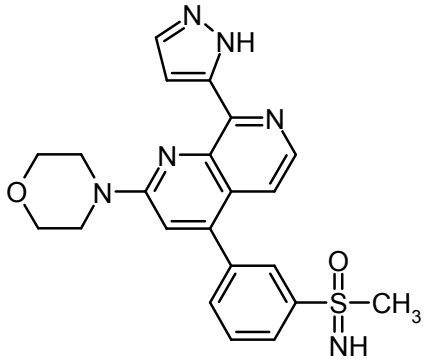


Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se agregaron a 150 mg (0,37 mmol) de 4-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Luego de 1 h, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se destiló bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. Se agregaron 5 ml de metanol al residuo, y precipitó un sólido. Éste se retiró por filtración y se secó. Esto dio 30 mg (25% del rendimiento teórico) de 4-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. p.f. 211-214°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 0,92-0,96 (2H), 1,10-1,14 (2H), 2,42-2,44 (1H), 3,72-3,73 (4H), 3,77-3,78 (4H), 7,08 (1H), 7,36

(1H), 7,61 (1H), 7,99-8,00 (1H), 8,40-8,42 (1H), 13,34 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 322,3, Rt = 2,68 min.

Ejemplo 19

3-[(2-(morfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*S*-metilsulfoximida



Se suspendieron 120 mg (0,24 mmol) de 3-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida en 8 ml de metóxido de sodio (33%), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. Para el tratamiento posterior, se agregaron 20 ml de agua y la mezcla luego se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró. Esto dio 100 mg (97% del rendimiento teórico) de 3-[(2-(morfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*S*-metilsulfoximida como un sólido amarillo. p.f. 227-229°C. ^{1}H RMN (400 MHz,

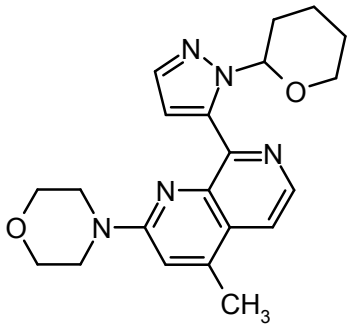
$CDCl_3$-d_6): δ [ppm] = 3,22 (3H), 3,79-3,81 (4H), 3,94-3,96 (4H), 7,20 (1H), 7,30-7,32 (1H), 7,35-7,36 (1H), 7,73-7,76 (3H), 8,18-8,20 (2H), 8,40-8,41 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 435,3, Rt = 2,63 min.

Ejemplo 20

clorhidrato de 4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

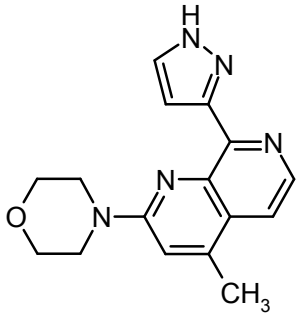


Bajo argón, se agregaron 91 mg (0,11 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 241 mg (0,74 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 190 mg (0,37 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 44 mg (0,74 mmol) de ácido metilborónico en 2,5 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin

tratamiento posterior [gel de sílice 60 (40 g, 30 µm); cloroformo/metanol (95:5, 100 ml)]. Esto dio 120 mg (86% del rendimiento teórico) de 4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]-naftiridina como un aceite amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 380,3, Rt = 3,23 min.

Paso b:

4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

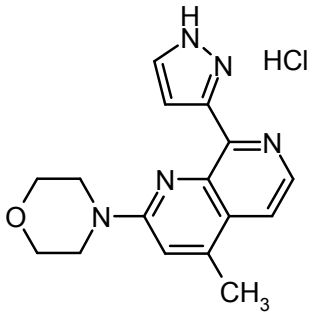


Una gota de agua y 2 ml de (26 mmol) de ácido trifluoroacético se agregaron a 120 mg (0,32 mmol) de 4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Luego de 1 h, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se destiló bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se

concentró hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 µm); cloroformo (100 ml)]. Esto dio 45 mg (48% del rendimiento teórico) de 4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. Después de exponerse brevemente al aire, el sólido se decoloró. Por este motivo, el compuesto se convirtió al clorhidrato correspondiente. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 296,3, Rt = 2,53 min.

Paso c:

clorhidrato de 4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Se disolvieron 45 mg (0,15 mmol) de 4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina en 4,0 ml de 2-butanol, y se agregaron 58 µl (0,46 mmol) de trimetilclorosilano. La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se retiró por filtración y luego se secó. Esto dio 45 mg (89% del rendimiento teórico) de clorhidrato de 4-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-

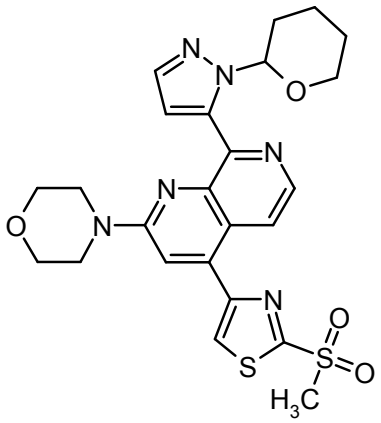
3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. p.f. 164-166°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm): 2,69 (3H), 3,81-3,86 (8H), 7,55 (1H), 7,82 (1H), 8,11-8,14 (2H), 8,38 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 296,3, Rt = 2,51 min.

Ejemplo 21

4-[2-(metilsulfonil)-1,3-tiazol-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[2-(metilsulfonil)-1,3-tiazol-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

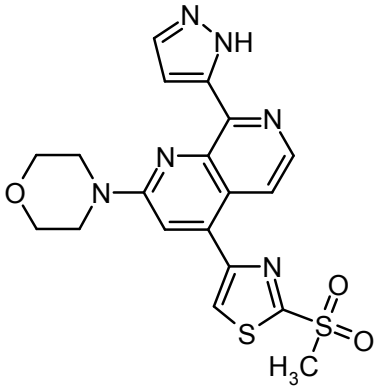


Bajo argón, se agregaron 16 mg (0,019 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) a una mezcla de 100 mg (0,20 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 113 mg (0,39 mmol) de 2-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol en 1,4 ml de dioxano y 254 mg (0,78 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el producto crudo (263 mg) se usó sin purificación adicional.

Paso b:

4-[2-(metilsulfonil)-1,3-tiazol-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Se agregó 0,58 ml (1,15 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 263 mg de 4-[2-(metilsulfonil)-1,3-tiazol-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda en 2,3 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una

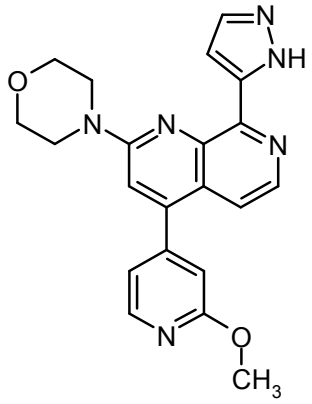
solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 3 mg (0,007 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 3,61 (3H), 3,82 (8H), 7,41 (1H), 7,66 (1H), 7,82 (1H), 7,95 (1H), 8,41 (1H), 8,82 (1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 22

4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2(1H)-ona

Paso a:

4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

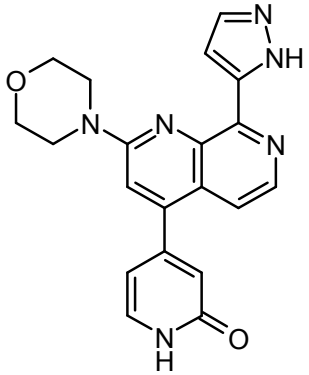


Una mezcla de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo (320 mg, 0,21 mmol), ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (94 mg, 0,62 mmol), cloruro

de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (14 mg, 0,021 mmol), carbonato de cesio (235 mg, 0,72 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó en un tubo sellado en el microondas a 100°C durante 30 minutos. Se agregó una solución de HCl concentrado (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a 50°C durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite (1 cm). El Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml) y metanol (20 ml). El material filtrado se secó sobre Na_2SO_4, el solvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un producto crudo y se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2(1H)-ona



Se agregó 4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina cruda (1,882 g, pureza aproximadamente 10%) a una solución de HBr en

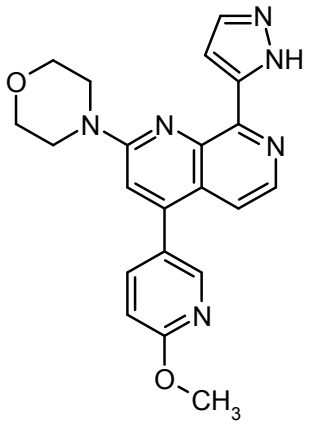
ácido acético concentrado (2 ml) y ácido acético (15 ml) y se agitó a 100°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó diclorometano (30 ml) y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo (188 mg) se purificó mediante cromatografía HPLC (condiciones ácidas). El compuesto del título se obtuvo con 1% de rendimiento (1,6 mg). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,80 (8H), 6,33 (1H), 6,50 (1H), 7,41-7,66 (5H), 8,36 (1H), 11,89 (1H), 13,44 (1H).

Ejemplo 23

5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2(1H)-ona

Paso a:

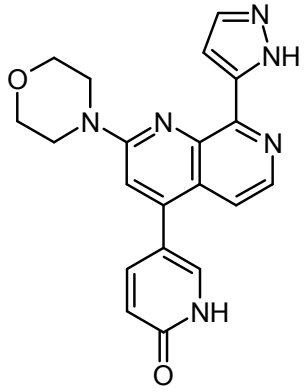
4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una mezcla de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo (605 mg, 0,39 mmol), ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (178 mg, 1,17 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (27 mg, 0,039 mmol), carbonato de cesio (443 mg, 1,36 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó en un tubo sellado en el microondas a 100°C durante 30 minutos. Se agregó una solución de HCl concentrado (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a 50°C durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite (1 cm). El Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml) y metanol (20 ml). El material filtrado se secó sobre Na_2SO_4, el solvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un producto crudo y se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2(1H)-ona



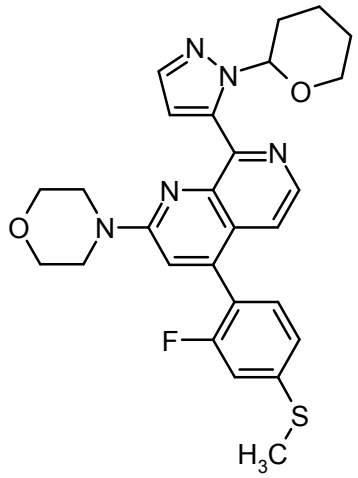
Se agregó 4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina cruda (1,344 g, pureza aproximadamente 10%) a una solución de HBr en ácido acético concentrado (2 ml) y ácido acético (15 ml) y se agitó a 100°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó diclorometano (30 ml) y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo (188 mg) se purificó mediante cromatografía HPLC (condiciones ácidas). El compuesto del título se obtuvo con 2% de rendimiento (2,3 mg). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,79 (8H), 6,51 (1H), 7,40 (1H), 7,48 (1H), 7,51 (1H), 7,64-7,70 (3H), 8,36 (1H), 12,10 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 24

4-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[2-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

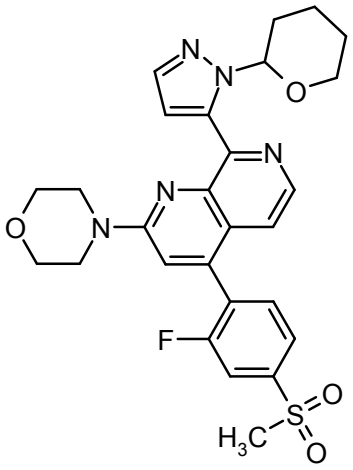


Bajo argón, se agregaron 24 mg (0,029 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) a una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 108 mg (0,58 mmol) de ácido [2-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]borónico en 2,1 ml de dioxano y 381 mg (1,17 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se

lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo 20% - 70%) para dar 126 mg (0,25 mmol) del producto deseado.

Paso b:

4-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

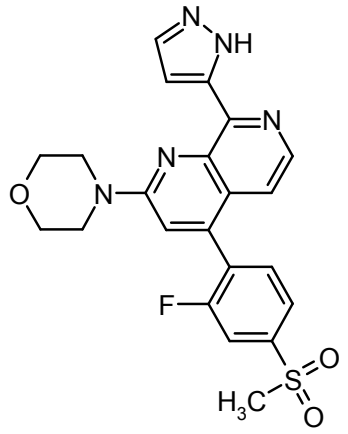


Bajo argón, se agregaron 2 mg (0,006 mmol) de perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) y 14 mg (0,127 mmol) de N-óxido de N-metilmorfolina (NMO) a una solución de 64 mg (0,127 mmol) de 4-[2-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en 1,4 mL de DCM y 1,4 mL de acetonitrilo a 0°C. La mezcla se agitó durante 4 horas a 0°C. Se

agregaron otros 14 mg (0,127 mmol) de N-óxido de N-metilmorfolina (NMO) y la mezcla se agitó a 0°C durante 7 horas y luego durante 40 minutos a 10°C. Finalmente, el lote se concentró para dar 81 mg de producto crudo que se usó sin purificación adicional.

Paso c:

4-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Se agregó 0,17 ml (0,35 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 81 mg de 4-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda en 0,7 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se

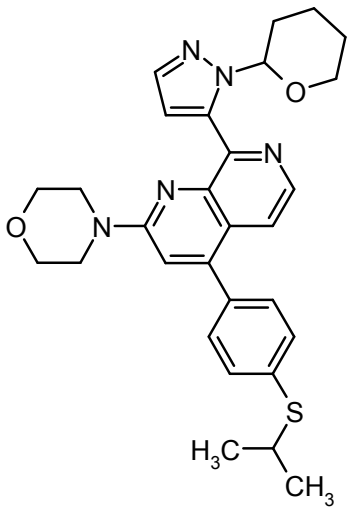
concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 18 mg (0,04 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,40 (3H), 3,80 (8H), 7,20 (1H), 7,44 (1H), 7,70 (2H), 7,88 (1H), 8,00 (1H), 8,06 (1H), 8,33 (1H), 13,55 (1H).

Ejemplo 25

2-(morfolin-4-il)-4-{4-[S-(propan-2-il)sulfonimidoil]fenil}-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

2-(morfolin-4-il)-4-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

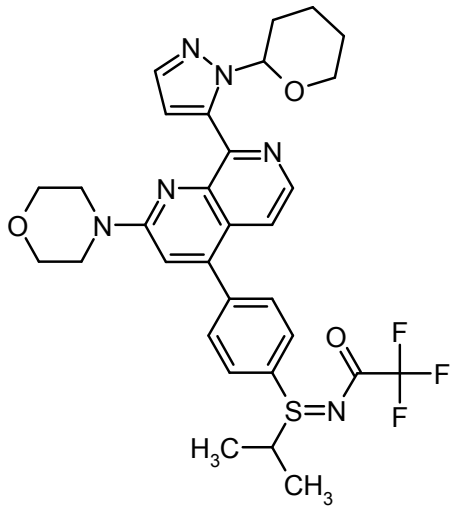


Bajo argón, se agregaron 16 mg (0,019 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) a una mezcla de 100 mg (0,20 mmol) de trifluorometansulfonato

de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 76 mg (0,39 mmol) de ácido [4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]borónico en 1,4 ml de dioxano y 253 mg (0,78 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo 20% - 80%) para dar 74 mg (0,14 mmol) del producto deseado, que contenía impurezas minoritarias, y que se usó sin purificaciones adicionales.

Paso b:

2,2,2-trifluoro-N-[(4-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)(propan-2-il)-λ^4-sulfaniliden]acetamida

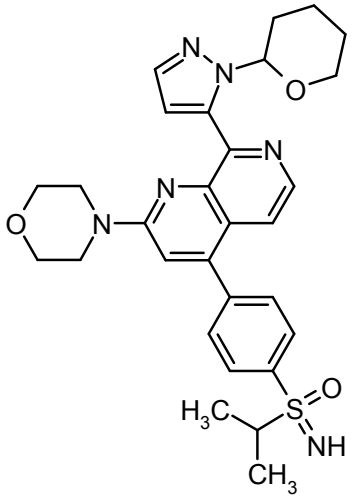


Bajo una atmósfera de argón, se agregó una solución de 39 mg (0,35 mmol) de 2,2,2-trifluoroacetamida en 0,13 ml de THF por goteo a una solución de 22 mg (0,23 mmol) de tert-butóxido de sodio en 0,19 ml de THF, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. Luego, se agregó una solución recién preparada de 43 mg (0,15 mmol) de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en 0,19 ml de THF por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10°C. Luego la mezcla se agitó durante 10 minutos a 10 °C. Finalmente, se agregó una solución de 120 mg (0,23 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-4-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en 0,23 ml de THF por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó

durante 80 minutos a 10 °C y luego a temperatura ambiente durante la noche. El lote se diluyó con 0,5 mL de tolueno bajo enfriamiento y se agregó una solución acuosa de 29 mg (0,23 mmol) de sulfito de sodio en 0,9 mL de agua de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 15 °C. El lote se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio, se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar 28 mg del producto deseado que contenía impurezas minoritarias.

Paso c:

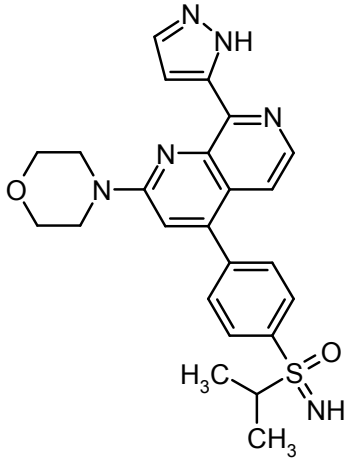
4-[4-(S-isopropilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Se disolvieron 28 mg (0,035 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-[(4-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)(propan-2-il)-λ^4-sulfaniliden]acetamida en 0,87 ml de metanol. A esta solución se agregó 0,31 mL de agua. El pH se ajustó a 10,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25%). Se agregaron 23 mg (0,038 mmol) de Oxone® y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregaron otros 23 mg (0,038 mmol) de Oxone®. El pH se ajustó a 10,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25%). El lote se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El pH se ajustó a 10,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25%) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El lote se filtró y el material filtrado se ajustó a pH 6-7 por medio de la adición de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1N. La mezcla se diluyó con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de sulfito de sodio (10%), se filtró usando un filtro Whatman, y se concentró para dar 21 mg de producto crudo que se usó sin purificación adicional.

Paso d:

2-(morfolin-4-il)-4-{4-[S-(propan-2-il)sulfonimidoil]fenil}-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Se agregó 0,04 ml (0,11 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 21 mg de 2-(morfolin-4-il)-4-{4-[S-(propan-2-il)sulfonimidoil]fenil}-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda en 0,18 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 4 mg (0,01 mmol) del producto deseado,1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,22 (6H), 3,35 (1H), 3,81 (8H), 4,30 (1H), 7,36 (1H),

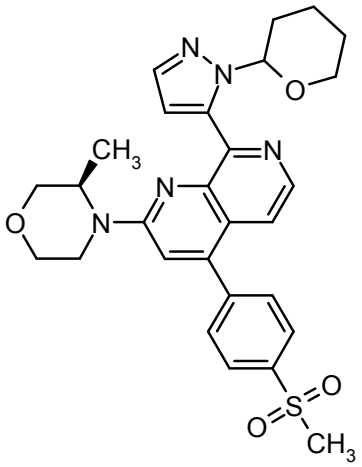
7,44 (1H), 7,57 (1H), 7,65 (1H), 7,82 (2H), 8,05 (2H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

Ejemplo 26

4-(4-metansulfonilfenil)-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

4-(4-metansulfonilfenil)-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

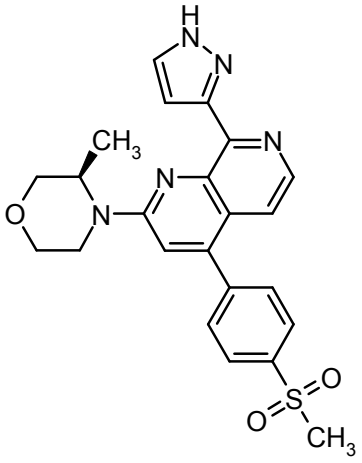


Bajo argón, se pesaron 120 mg (227 µmol) de trifluorometansulfonato de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo, 76 mg (0,38 mmol) de ácido 4-(metansulfonil)fenilborónico, 18 mg (22,7 µmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) x diclorometano y 296 mg (0,91 mmol) de carbonato de cesio y se disolvieron en 1,5 ml de 1,4-dioxano absoluto. La mezcla se desgasificó tres veces y se

agitó a 90°C durante 2 h. El avance de la reacción se monitoreó mediante LC/MS. Debido a que se observó una conversión incompleta, se agregaron otros 52 mg de ácido 4-(metansulfonil)fenilborónico, 18 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) x diclorometano y 296 mg de carbonato de cesio a la solución de la reacción y la mezcla se agitó a 90°C durante 20 h. Bajo presión reducida, la mezcla se concentró hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (40 g, 50 µm); diclorometano/metanol 98:2 a 95:5]. Se obtuvieron 79 mg (65% del rendimiento teórico) de 4-(4-metansulfonilfenil)-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]-naftiridina como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,34 (3H), 1,48-1,74 (3H), 2,08-2,11 (2H), 2,56 (1H), 3,19 (3H), 3,34 (1H), 3,46 (1H), 3,59 (1H), 3,71-3,84 (3H), 3,94 (1H), 4,02-4,24 (2H), 4,44 (1H), 6,08 (1H), 6,98 (1H), 7,01 (1H), 7,69-7,72 (3H), 8,14 (2H), 8,40 (1H). LC-MS (método 1): Rt = 3,46 min; MS (ESI/APCIpos) m/z = 534,3 $[M+H]^+$.

Paso b:

4-(4-metansulfonilfenil)-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Se disolvieron 79 mg (0,15 mmol) de 4-(4-metansulfonilfenil)-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina en 5 ml de metanol, se agregó 1 ml de ácido clorhídrico 2N (2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego de 1 h, el análisis por LC/MS mostró la eliminación completa del grupo protector. El metanol se retiró bajo presión reducida y el residuo se ajustó a pH = 7 usando solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo cinco veces con 10 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró hasta secar bajo presión reducida. El residuo se lavó dos veces con 4 ml de metanol en cada caso, se retiró por filtración y se secó. Esto dio 44 mg (66% del rendimiento teórico) de 4-(4-metansulfonilfenil)-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-

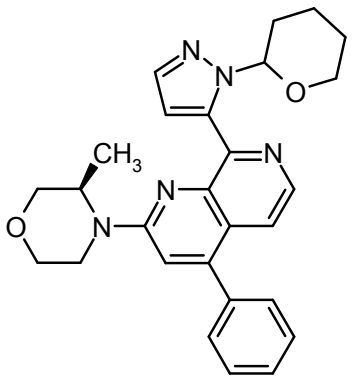
[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,31 (3H), 3,33 (3H), 3,32-3,40 (1H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,24 (1H), 4,66 (1H), 7,35 (1H), 7,43 (1H), 7,50 (1H), 7,61 (1H), 7,87 (2H), 8,13 (2H), 8,33 (1H), 13,4 (1H). LC-MS (método 1): Rt = 2,88 min; MS (ESI/APCIpos) m/z = 450,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27

2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-4-fenil-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-4-fenil-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

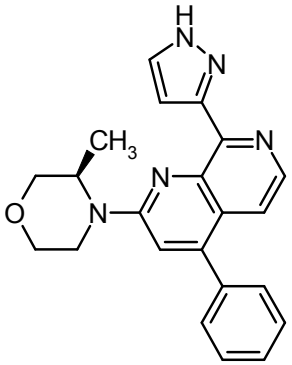


Bajo argón, se pesaron 120 mg (227 µmol) de trifluorometansulfonato de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo, 46 mg (0,38 mmol) de ácido bencenborónico, 18 mg (0,0227 mmol) de [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) x diclorometano y 296 mg (0,91 mmol) de carbonato de cesio y se disolvieron en 1,5 ml de 1,4-dioxano absoluto. La mezcla se desgasificó tres veces y se agitó a 90°C durante 1 h. El avance de la reacción se monitoreó mediante LC/MS. La mezcla se concentró hasta secar bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (40 g, 50 µm); diclorometano/metanol 98:2 a 95:5]. Esto dio 90 mg (87% del rendimiento teórico) de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-4-fenil-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,33 (3H), 1,48-1,51 (1H), 1,62-1,77 (2H), 2,07-2,10 (2H), 2,56 (1H), 3,32 (1H), 3,46 (1H), 3,58 (1H), 3,69-3,83 (2H), 3,94-3,98 (1H), 4,03-4,52 (3H), 6,05 (1H), 6,97 (1H), 7,02 (1H), 7,47-7,56 (6H), 7,71 (1H), 8,38 (1H). LC-MS (método 1): Rt = 3,89 min; MS (ESI/APCIpos) m/z = 456,3 $[M+H]^+$.

Paso b:

2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-4-fenil-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Se disolvieron 90 mg (0,20 mmol) de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-4-fenil-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina en 5 ml de metanol, se agregó 1 ml de ácido clorhídrico 2N (2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego de 1 h, el análisis por LC/MS mostró la eliminación completa del grupo protector. El metanol se retiró bajo presión reducida y el residuo se ajustó a pH = 7 usando solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo cinco veces con 10 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró bajo presión reducida hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía dos veces [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); diclorometano/metanol 96:4]. Esto dio 52 mg (71% del rendimiento teórico) de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-4-fenil-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,46 (3H), 3,57 (1H), 3,72

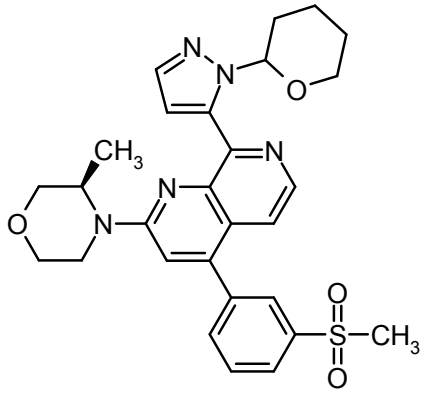
(1H), 3,84-3,94 (2H), 4,04 (1H), 4,17 (1H), 4,46 (1H), 7,14 (1H), 7,32 (1H), 7,43 (1H), 7,47-7,58 (5H), 7,72 (1H), 8,38 (1H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13,6, 40,6, 48,6, 66,7, 71,1, 106,3, 113,5, 117,8, 126,9, 120,8, 129,0, 129,2, 137,2, 140,1, 140,4, 140,5, 143,0 144,7, 149,9, 156,8. LC-MS (método 1): Rt = 3,32 min; MS (ESI/APCIpos) m/z = 372,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28

4-(3-metansulfonilfenil)-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

4-(3-metansulfonilfenil)-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

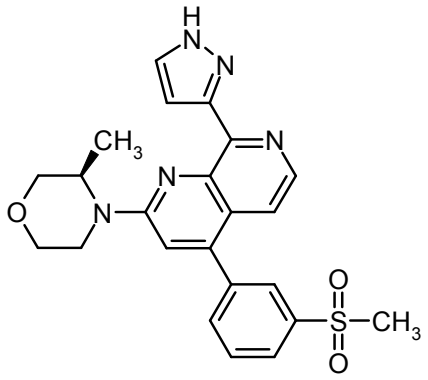


Bajo argón, se pesaron 120 mg (227 µmol) de trifluorometansulfonato de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo, 76 mg (0,38 mmol) de ácido 3-(metansulfonil)fenilborónico, 18 mg (22,7 µmol) de

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) x diclorometano y 296 mg (0,91 mmol) de carbonato de cesio y se disolvieron en 1,5 ml de 1,4-dioxano absoluto. La mezcla se desgasificó tres veces y se agitó a 90°C durante 90 min. El avance de la reacción se monitoreó mediante LC/MS. Bajo presión reducida, la mezcla se concentró hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); diclorometano/metanol 98:2]. Esto dio 72 mg (60% del rendimiento teórico) de 4-(3-metansulfonilfenil)-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,32-1,37 (3H), 1,49-1,69 (1H), 1,69 (2H), 2,09 (2H), 2,55 (1H), 2,68 (3H), 3,27-3,39 (1H), 3,47 (1H), 3,59 (1H); 3,77 (2H), 3,94-4,48 (4H), 6,10 (1H), 6,93-6,95 (1H), 7,02-7,08 (1H), 7,20-7,25 (1H), 7,42 (1H), 7,71-7,79 (3H), 8,32-8,35 (2H). LC-MS (método 1): Rt = 3,43 min; MS (ESI/APCIpos) m/z = 534,3 $[M+H]^+$.

Paso b:

4-(3-metansulfonilfenil)-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Se disolvieron 72 mg (0,13 mmol) de 4-(3-metansulfonilfenil)-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina en 5 ml de metanol, se agregó 1 ml de ácido clorhídrico 2N (2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego de 1 h, el análisis por LC/MS mostró la eliminación completa del grupo protector. El metanol se retiró bajo presión reducida y el residuo se ajustó a pH = 7 usando solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo cinco veces con 10 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró bajo presión reducida hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía dos veces [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); diclorometano/metanol 96:4]. Esto dio 37 mg (61% del rendimiento teórico) de 4-(3-metansulfonilfenil)-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido

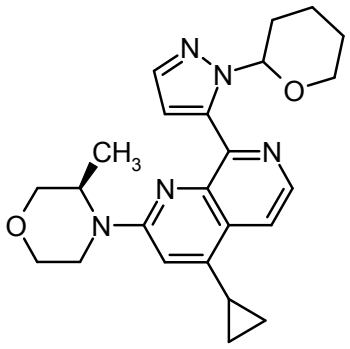
anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,46 (3H), 2,66 (3H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,83-3,92 (2H), 4,04-4,20 (2H), 4,39 (1H), 6,91 (1H), 7,33-7,37 (2H), 7,42 (1H), 7,73-7,80 (3H), 8,33 (2H). LC-MS (método 1): Rt = 2,80 min; MS (ESI/APCIpos) m/z = 450,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29

4-ciclopropil-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]-naftiridina

Paso a:

4-ciclopropil-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

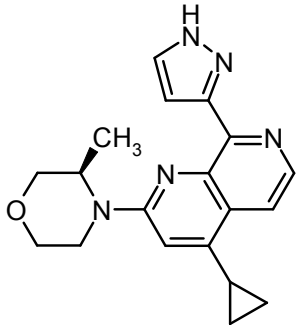


Bajo argón, se agregaron 82 mg (0,1 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 652 mg (2,0 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 264 mg (0,5 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y

86 mg (1 mmol) de 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano en 5 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 4 h. Sin tratamiento posterior, la mezcla se sometió a cromatografía directamente [Puri-Flash, gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 100 mg (48% del rendimiento teórico) de 4-ciclopropil-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ [ppm] = 6,9, 7,0, 12,5, 13,5, 22,8, 25,0, 30,0, 39,4, 39,7, 47,1, 47,7, 66,9, 67,0, 67,6, 71,1, 84,8, 108,8, 110,2, 116,6, 128,0, 128,1, 138,5, 138,6, 139,0, 139,1, 140,3, 141,7, 148,2, 149,6, 156,6, 156,7.

Paso b:

4-ciclopropil-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]-naftiridina



Se disolvieron 100 mg (0,24 mmol) de 4-ciclopropil-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina en 5 ml de metanol, y

se agregó 1 ml (2 mmol) de ácido clorhídrico 2N. Luego de 1 h, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El metanol se destiló bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía [Puri-Flash, gel de sílice 60 (12 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 70 mg (88% del rendimiento teórico) de 4-ciclopropil-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. p.f. 74-76°C. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0,78-0,82 (2H), 1,14-1,17 (2H), 1,38-1,40 (3H), 2,24-2,28 (1H), 3,46-3,52 (1H), 3,64-3,71 (1H), 3,80-3,96 (3H), 4,11-4,15 (1H), 4,37-4,39 (1H), 6,86 (1H), 7,26-7,26 (1H), 7,68-7,69 (1H), 7,81-7,83 (1H), 8,44-8,45 (1H).

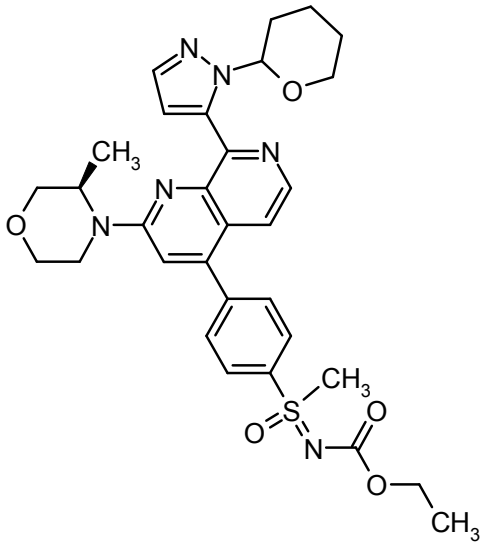
Ejemplo 30

4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*S*-metilsulfoximida

Paso a:

4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-

etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida

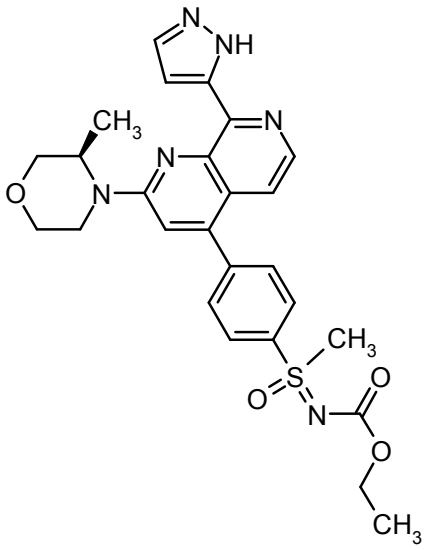


Bajo argón, se agregaron 48 mg (0,06 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 761 mg (2,34 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 308 mg (0,58 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 413 mg (1,17 mmol) de pinacoléster en 7,5 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 245 mg (69% del rendimiento teórico) de 4-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-

metilsulfoximida como una espuma amarilla. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 605,3, Rt = 3,52 min.

Paso b:

4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*(S)*-metilsulfoximida

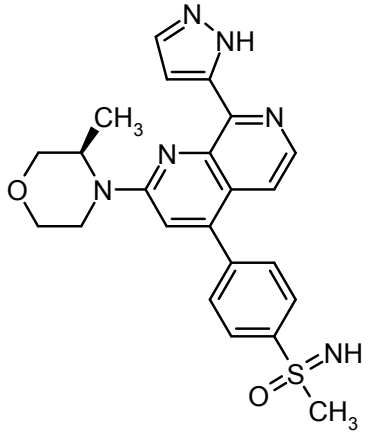


Se disolvieron 240 mg (0,40 mmol) de 4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida en 10 ml de etanol, y se agregaron 4 ml de (8 mmol) de ácido clorhídrico 2N. Luego de 1 h, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El etanol se destiló bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml

de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. Esto dio 200 mg (97% del rendimiento teórico) de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo como un sólido amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 521,3, Rt = 3,00 min.

Paso c:

4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*S*-metilsulfoximida



Se suspendieron 170 mg (0,33 mmol) de 4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*S*-metilsulfoximida en 5 ml de metóxido de sodio (33%), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. Para el tratamiento posterior, se agregaron 20 ml de agua y la mezcla luego se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido formado se trituró con

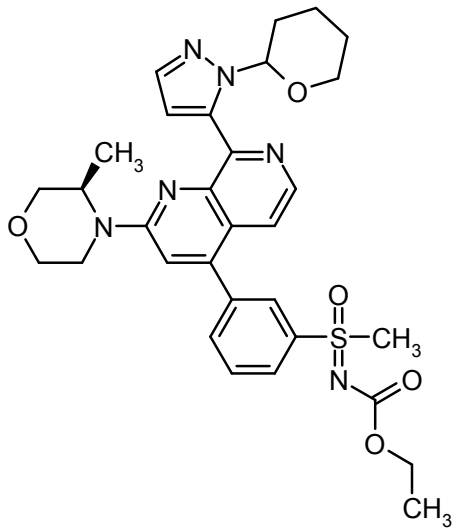
5 ml de metanol, se retiró por filtración y se secó. Esto dio 88 mg (57% del rendimiento teórico) de 4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*S*-metilsulfoximida como un sólido amarillo. p.f. 233-236°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,30-1,32 (3H), 3,17 (3H), 3,54 (1H), 3,55-3,57 (1H), 3,70-3,73 (1H), 3,81-3,84 (1H), 4,22-4,25 (1H), 4,35 (1H), 7,35-7,36 (1H), 7,42 (1H), 7,48 (1H), 7,65 (1H), 7,80-7,82 (2H), 8,12-8,14 (2H), 8,33-8,34 (1H), 13,40 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 449,3, Rt = 2,69 min.

Ejemplo 31

3-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*S*-metilsulfoximida

Paso a:

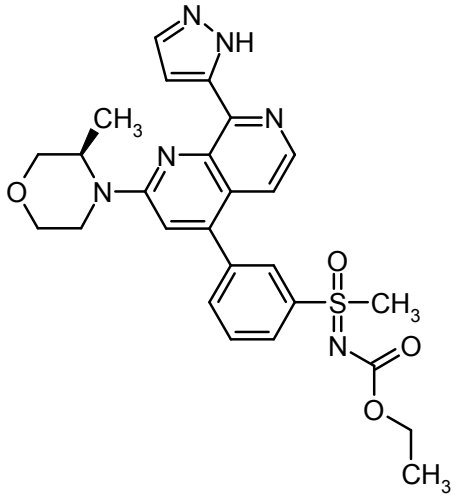
3-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida



Bajo argón, se agregaron 48 mg (0,06 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 761 mg (2,34 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 308 mg (0,58 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 413 mg (1,17 mmol) de pinacoléster en 7,5 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 289 mg (82% del rendimiento teórico) de 3-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxi-carbonil-*S*-metilsulfoximida como un aceite amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 605,3, Rt = 3,56 min.

Paso b:

4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida

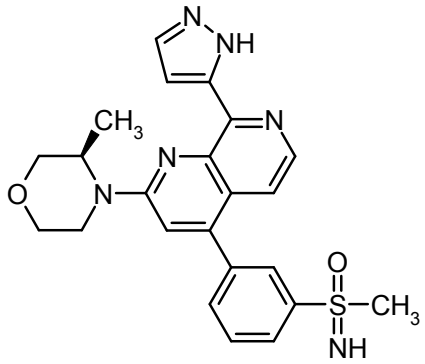


Se disolvieron 280 mg (0,46 mmol) de 3-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida en 10 ml de etanol, y se agregaron 4 ml de (10 mmol) de ácido clorhídrico 2N. Luego de 1 h, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El etanol se destiló bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 220 mg (91% del rendimiento teórico) de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo como

un sólido amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 521,3, Rt = 3,04 min.

Paso c:

3-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*S*-metilsulfoximida



Se suspendieron 210 mg (0,40 mmol) de 4-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida en 5 ml de metóxido de sodio (33%), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. Para el tratamiento posterior, se agregaron 20 ml de agua y la mezcla luego se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró. Esto dio 165 mg (91% del rendimiento teórico) de 3-[2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*S*-metilsulfoximida como un sólido amarillo. p.f. 79-81°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,30-1,32 (3H), 3,18

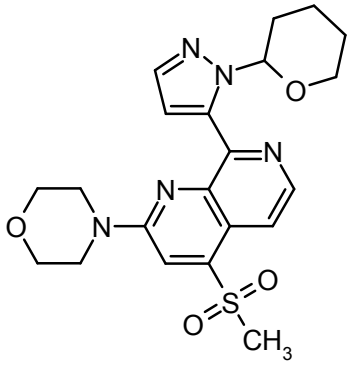
(3H), 3,57-3,58 (1H), 3,71-3,75 (1H), 3,82-3,85 (1H), 4,03-4,06 (1H), 4,21-4,24 (1H), 4,34 (1H), 4,67-4,68 (1H), 7,35-7,36 (1H), 7,42 (1H), 7,48 (1H), 7,65 (1H), 7,80-7,82 (2H), 8,12-8,14 (2H), 8,33-8,34 (1H), 13,40 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 449,3, Rt = 2,69 min.

Ejemplo 32

4-metansulfonil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

Paso a:

4-metansulfonil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

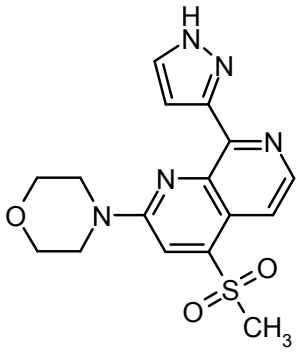


Una solución de 500 mg (1,25 mmol) de 4-cloro-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina, 140 mg (1,38 mmol) de metansulfinato de sodio, 45 mg (0,13 mmol) de trifluorometansulfonato de cobre(II) y 29 mg

(0,25 mmol) de (±)-*trans*-1,2-diaminociclohexano en 5 ml de dimetilsulfóxido se agitó a 100°C durante 16 h. Se agregaron 20 ml de agua a la mezcla de reacción. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna [Puri-Flash, gel de sílice 60 (40 g, 30 µm), diclorometano/metanol 1:1 (300 ml)]. De esta manera, se obtuvo 4-metansulfonil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo con un rendimiento de 300 mg (54% del rendimiento teórico). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 444,3, Rt = 3,24 min.

Paso b:

4-metansulfonil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina



Se disolvieron 300 mg (0,67 mmol) de 4-metansulfonil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina en 5 ml de metanol, y se agregó 1 ml (4 mmol) de ácido clorhídrico 2N. Luego de 1 h, el

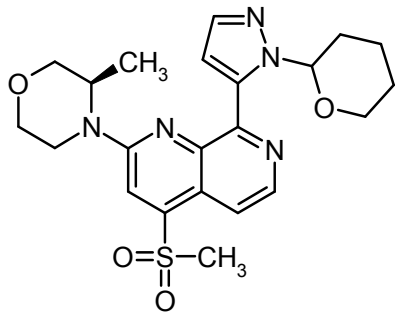
análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El metanol se destiló bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El residuo sólido se trituró con 5 ml de metanol, se retiró por filtración y se secó. Esto dio 146 mg (60% del rendimiento teórico) de 4-metansulfonil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. p.f. 271-273°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm): 3,48 (3H), 3,80 (8H), 7,35 (1H), 7,65 (1H), 7,93 (1H), 8,14-8,16 (1H), 8,49-8,50 (1H), 13,43 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 360,2, Rt = 2,78 min.

Ejemplo 33

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(metilsulfonil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(metilsulfonil)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

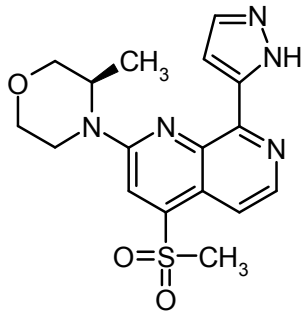


Se disolvió 4-cloro-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina (50 mg, 0,12 mmol, 1 eq.) en DMF (4 mL). Se agregó sal de sodio de ácido metansulfínico (25 mg, 0,24 mmol, 2 eq.) y DMAP (1,5 mg, 0,012 mmol, 0,1 eq.). La reacción se agitó durante 16h a 120°C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (gradiente: hexano 100% hasta EtOAc 100%). El producto deseado se obtuvo con 74% de rendimiento (46 mg). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,24 (3H), 1,39 - 1,65 (3H), 1,89 - 2,03 (2H), 2,34 - 2,43 (1H), 3,20 - 3,29 (1H), 3,41 - 3,54 (5H), 3,58 - 3,73 (2H), 3,77 (1H), 3,94 - 4,01 (1H), 4,12 (1H), 4,45 - 4,56 (1H), 5,97 - 6,08 (1H), 6,89 (1H), 7,64 (1H), 7,84 (1H), 8,19 (1H), 8,54 (1H). LC-MS (Método 3): m/z: $[M+H]^+$ = 458, Rt = 1,01 min.

Paso b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(metilsulfonil)-8-(1H-

pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



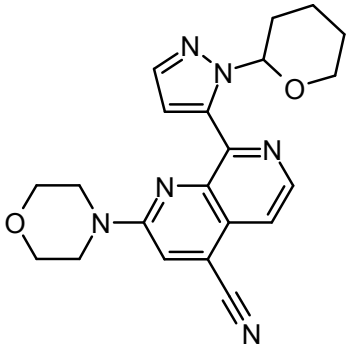
Se disolvió 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(metilsulfonil)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina (38 mg, 0,084 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (1,5 mL) y H_2O (1 mL). Se agregó ácido fórmico (1 mL) y la reacción se agitó durante 2h a temperatura ambiente. La mezcla luego se detuvo con $NaHCO_3$ saturado y la fase acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía flash en columna (gradiente desde Hex 100% hasta EtOAc 100% hasta EtOAc/EtOH 8/2). El compuesto deseado se obtuvo con 85% de rendimiento. ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,32 (3H), 3,36 - 3,46 (1H), 3,49 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,17 (1H), 4,57 - 4,66 (1H), 7,37 (1H), 7,63 - 7,66 (1H), 7,88 (1H), 8,14 (1H), 8,49 (1H), 13,46 (1H). LC-MS (Método 3): m/z: $[M+H]^+$ = 374, Rt = 0,81 min.

Ejemplo 34

2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo

Paso a:

2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo

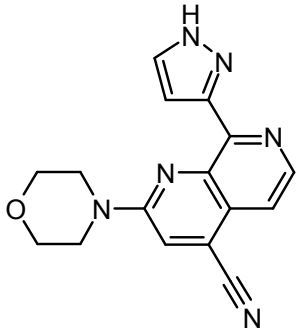


Bajo argón, se agregaron 34 mg (0,029 mmol) de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) a una suspensión de 500 mg (0,97 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 43 mg (0,37 mmol) de cianuro de zinc en 5 ml de dimetilformamida absoluta. La mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 1 h. Se agregaron 30 ml de solución de bicarbonato de sodio a la mezcla. La fase acuosa se extrajo tres veces con 40 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El residuo se trituró con 10 ml de acetato de etilo, se retiró por filtración y luego se secó. Esto dio 260 mg (68% del rendimiento teórico)

de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo como un sólido incoloro. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 391,3, Rt = 3,44 min.

Paso b:

2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo



Una gota de agua y 2 ml (26 mmol) de ácido trifluoroacético se agregaron a 100 mg (0,26 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo. Después de 16 h, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se destiló bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El residuo se trituró con 5 ml de cloroformo, se retiró por filtración y luego se

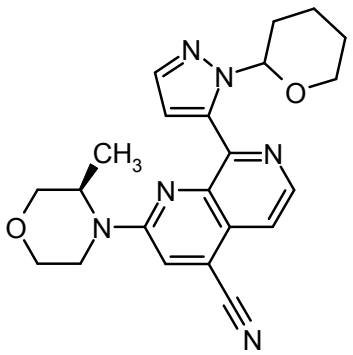
secó. Esto dio 30 mg (38% del rendimiento teórico) de 2-morfolin-4-il-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo como un sólido amarillo. p.f. 256-258°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,79 (8H), 7,36 (1H), 7,65-7,66 (1H), 7,68-7,69 (1H), 8,28 (1H), 8,49-8,51 (1H), 13,42 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 306,1, Rt = 2,93 min.

Ejemplo 35

2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo

Paso a:

2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo

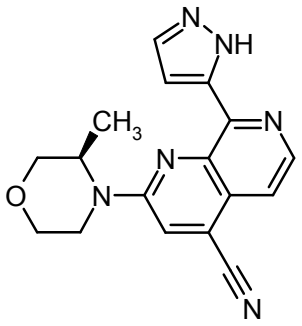


Bajo argón, se agregaron 4 mg (0,004 mmol) de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) a una suspensión de 60 mg (0,114 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 14 mg (0,114 mmol) de cianuro de zinc en 2 ml de

dimetilformamida absoluta. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 15 min. Para el tratamiento posterior, se agregó una mezcla de 25 ml de agua y 25 ml de solución de amoníaco 50% a la mezcla. El sólido precipitado se retiró por filtración con succión y se lavó con 10 ml de agua. El sólido luego se secó bajo presión reducida. Se obtuvieron 35 mg (76% del rendimiento teórico) de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo como un sólido amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 405,3, Rt = 3,53 min.

Paso b:

2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo



Se agregó 1 ml (2 mmol) de ácido clorhídrico 2N a una solución de 35 mg (0,087 mmol) de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo en 2 ml de metanol. La solución se agitó a 50°C durante 18 h. Después de 18 h, el análisis por LCMS mostró la

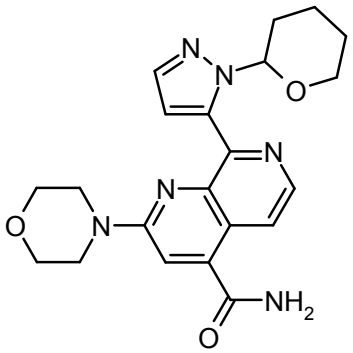
eliminación completa del grupo protector. El metanol se destiló bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. Precipitó un sólido; éste se separó y se lavó con 10 ml de agua. El sólido luego se secó bajo presión reducida. Esto dio 18 mg (58% del rendimiento teórico) de 2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo como un sólido amarillo. LC-MS (método 1): m/z: [M+H]+ = 321,2, Rt = 3,08 min.

Ejemplo 36

2-morfolin-4-il-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carboxamida

Paso a:

2-morfolin-4-il-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxamida

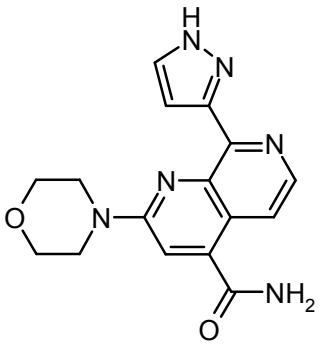


Se agregaron 47 mg (0,85 mmol) de hidróxido de potasio en una gota de agua a una suspensión de 300 mg (0,77 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carbonitrilo

en 15 ml de isopropanol, y la mezcla se agitó a 70°C durante 6 h. El solvente se destiló y el residuo se usó sin purificación adicional para la eliminación del grupo protector. Esto dio 2-morfolin-4-il-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxamida como un sólido amarillo con un rendimiento de 314 mg (100% del rendimiento teórico). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 409,3, Rt = 2,62 min.

Paso b:

2-morfolin-4-il-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carboxamida



Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se agregaron a 95 mg (0,23 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxamida. Luego de 2 h, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se destiló bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. El

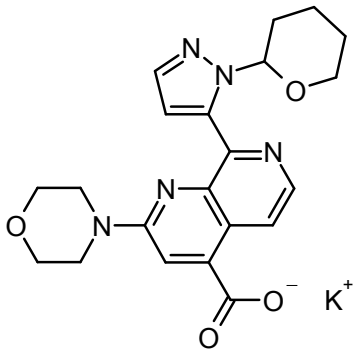
sólido precipitado se retiró por filtración con succión y se secó. El producto se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 µm); cloroformo/metanol (1:1, 300 ml)]. Esto dio 20 mg (25% del rendimiento teórico) de 2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-4-carboxamida como un sólido amarillo. p.f. 282-285°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm): 3,79 (8H), 7,36 (1H), 7,61 (2H), 7,83-7,84 (1H), 7,89 (1H), 8,23 (1H), 8,37-8,39 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 37

4-metansulfonilmetil-2-morfolin-4-il-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carboxilato de potasio

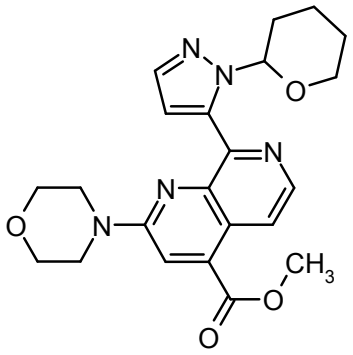


Se suspendieron 3,3 g (8,45 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]-naftiridin-4-carbonitrilo en 33 ml de 2-metoxietanol, se agregaron 1,4 g (25,4 mmol) de hidróxido de potasio

en 772 µl de agua y la mezcla se agitó a 150°C durante 7 h. Debido a que se observó una conversión incompleta, la mezcla se agitó a 130°C durante otras 14 h. Para el tratamiento posterior, la mayor parte del solvente se eliminó. El residuo se trituró con 10 ml de isopropanol y 50 ml de éter dietílico. El sólido amarillo precipitado resultante se retiró por filtración y se secó bajo presión reducida. Esto dio 2,74 g (72% del rendimiento teórico) de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carboxilato de potasio como un sólido amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 410,3, Rt = 3,03 min.

Paso b:

2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxilato de metilo

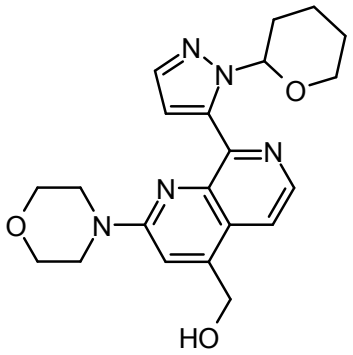


Se suspendieron 630 mg (1,41 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxilato de potasio en 10 ml de

tetrahidrofurano, se agregaron 459 mg (1,41 mmol) de carbonato de cesio y 102 µl (1,69 mmol) de ioduro de metilo y la mezcla se agitó a 80°C durante 32 h. Para el tratamiento posterior, la mayor parte del solvente se eliminó. Se agregaron 20 ml de agua al residuo, y la mezcla se extrajo tres veces con 30 ml de cloroformo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. Esto dio 405 mg (68% del rendimiento teórico) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 424,4, Rt = 3,50 min.

Paso c:

{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}metanol

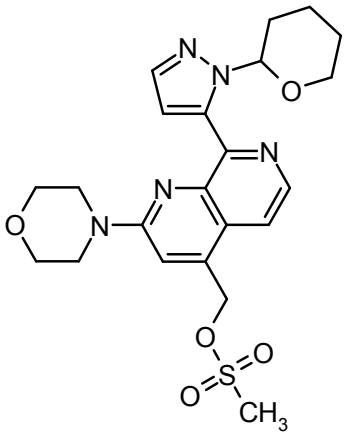


A 0°C y bajo una atmósfera de argón, se agregaron 178 mg (4,68 mmol) de hidruro de litio y aluminio a una solución de 660 mg (1,56 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-

[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxilato de metilo en 16 ml de tetrahidrofurano absoluto, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Con enfriamiento con hielo, se agregaron 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla luego se extrajo tres veces con 30 ml de cloroformo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Esto dio 570 mg (93% del rendimiento teórico) de {2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}metanol como un producto crudo. Este consistía en dos compuestos. De acuerdo con el espectro ^{1}H RMN, este producto crudo contenía 30% de {2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}metanol y 70% de un compuesto con 2 unidades de masa adicionales. No fue posible separar los dos productos mediante cromatografía, y por lo tanto se usaron como producto crudo en el siguiente paso. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 396,3, Rt = 2,95 min.

Paso d:

metansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilmetilo

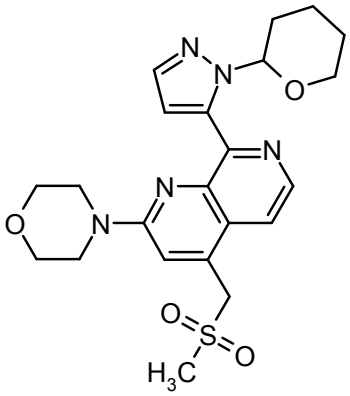


Bajo argón y a 10°C, se agregaron 56 µl (0,72 mmol) de cloruro de metansulfonilo por goteo a una solución de 260 mg (0,66 mmol) de {2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}metanol y 119 µl (0,86 mmol) de trietilamina en 10 ml de tetrahidrofurano absoluto, y la mezcla se agitó a 10°C durante 1 h. El sólido precipitado se retiró por filtración y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. Esto dio 311 mg (100% del rendimiento teórico) de metansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilmetilo como un sólido marrón. Este producto crudo se usó sin purificación adicional para la siguiente síntesis. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 474,3, Rt = 3,24 min.

Paso e:

4-metansulfonilmetil-2-(morfolin-4-il-)8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-

[1,7]naftiridina

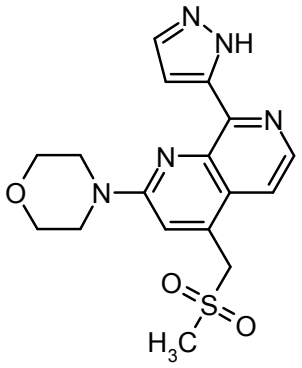


Se agregó metilsulfinato de sodio en porciones a una solución de 311 mg (0,66 mmol) de metansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilmetilo en 10 ml de dimetilsulfóxido absoluto, y la mezcla luego se agitó a 120°C durante 20 min. La mezcla se diluyó con 10 ml de agua y luego se extrajo tres veces con 10 ml de diclorometano en cada caso. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía [Puri-Flash, gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); diclorometano/metanol 95:5]. Esto dio 80 mg (27% del rendimiento teórico) de 4-metansulfonilmetil-2-(morfolin-4-il-)8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 458,3, Rt = 2,89 min.

Paso f:

4-metansulfonilmetil-2-morfolin-4-il-8-(2*H*-pirazol-3-

il)-[1,7]naftiridina

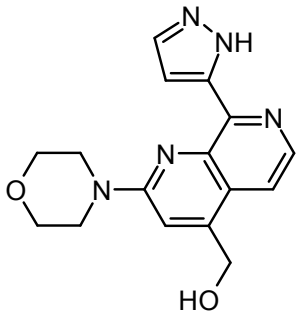


Se disolvieron 30 mg (0,07 mmol) de 4-metansulfonilmetil-2-(morfolin-4-il-)8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina en 1 ml de metanol, y se agregó 0,5 ml (1 mmol) de ácido clorhídrico 2N. Luego de 1 h, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El metanol se destiló bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración y se secó bajo presión reducida. Esto dio 24 mg (98% del rendimiento teórico) de 4-metansulfonilmetil-2-morfolin-4-il-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. p.f. 272-274°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,10 (3H), 3,74-3,81 (8H), 5,00 (2H), 7,36 (1H), 7,64 (2H), 7,94 (1H), 8,40 (3H), 13,31 (1H).

Ejemplo 38

[2-(morfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridin-

4-il]metanol



Se disolvieron 50 mg (0,126 mmol) de [2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}metanol en 1 ml de metanol, y se agregó 0,5 ml (1 mmol) de ácido clorhídrico 2N. Luego de 1 h, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El metanol se destiló bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía Flashmaster [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); diclorometano/metanol 95:5]. Esto dio 20 mg (51% del rendimiento teórico) de [2-(morfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]-naftiridin-4-il]metanol como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ [ppm] =3,81 (8H), 4,95 (2H), 7,47-7,48 (1H), 7,68 (1H), 7,89-7,92 (2H), 8,35-8,36 (1H), 13,31 (1H). LC-MS

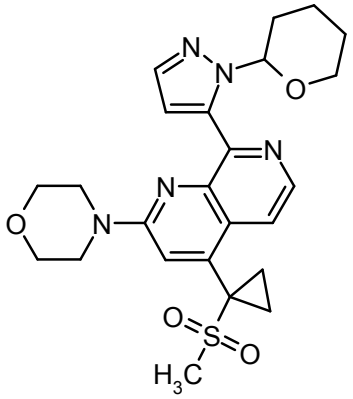
(método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 312,2, Rt = 2,31 min.

Ejemplo 39

4-(1-metansulfonilciclopropil)-2-(morfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

4-(1-metansulfonilciclopropil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

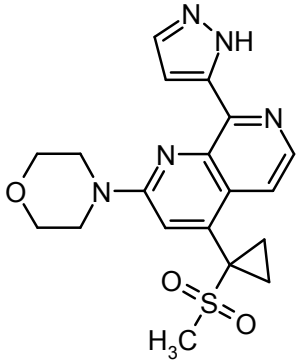


Se agregaron 330 µl de solución de hidróxido de sodio 50% a una solución de 150 mg (0,328 mmol) de 4-metansulfonilmetil-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina, 28 µl (0,319 mmol) de 1,2-dibromoetano y 10 mg (0,032 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio en 960 µl de tetrahidrofurano absoluto, y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El color de la suspensión cambió de verde oscuro a marrón oscuro. Se agregaron otros 28 µl (0,319 mmol) de 1,2-dibromoetano, 10 mg

(0,032 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio y 330 µl de solución de hidróxido de sodio 50%, y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla se diluyó con 10 ml de agua y luego se extrajo tres veces con 10 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna Flashmaster [gel de sílice 60 (2 × 25 g, 30 µm), diclorometano/metanol 95:5]. Esto dio 23 mg (15% del rendimiento teórico) de 4-(1-metansulfonilciclopropil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. El sólido, que estaba impuro, se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 484,2, Rt = 2,75 min.

Paso b:

4-(1-metansulfonilciclopropil)-2-(morfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



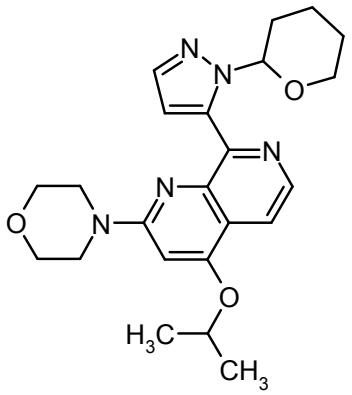
Se agregó 0,5 ml de (1 mmol) de ácido clorhídrico 2N a una solución de 23 mg (0,048 mmol) de 4-(1-metansulfonilciclopropil)-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il)]-[1,7]naftiridina en 1 ml de metanol. La solución se agitó a 50°C durante 18 h. Después de 18 h, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El metanol se destiló bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Esto dio 18 mg (85% del rendimiento teórico) de 4-(1-metansulfonilciclopropil)-2-(morfolin-4-il)-8-(2*H*-pirazol-3-il)-[1,7]-naftiridina como un sólido amarillo. p.f. 220-234°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ [ppm] =1,39-2,09 (4H), 3,06 (3H), 3,79-3,80 (8H), 7,36 (1H), 7,61 (1H), 7,82-7,88 (2H), 8,39-8,41 (1H), 13,36 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^{+}$ = 400,30, Rt = 2,21 min.

Ejemplo 40

4-isopropoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

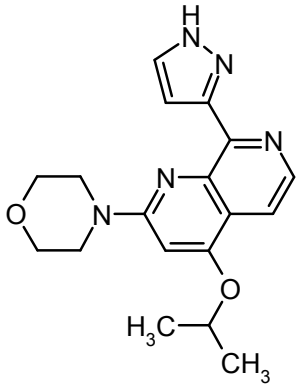
4-isopropoxi-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina



Se agregaron 44 mg (0,31 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 100 mg (0,26 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol y 45 mg (0,26 mmol) de iodopropano en 6 ml de acetonitrilo seco (MeCN). La suspensión se agitó a 85°C durante 7 h. El avance de la reacción se monitoreó mediante LCMS. El solvente se eliminó y el residuo restante se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 90 mg (81% del rendimiento teórico) de 4-isopropoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un aceite amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 424,3, Rt = 3,66 min.

Paso b:

4-isopropoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se agregaron a 80 mg (0,19 mmol) de 4-isopropoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina. Luego de 10 min, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se retiró bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 40 mg (59% del rendimiento teórico) de 4-isopropoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como una espuma amarilla. p.f. 73-74°C. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1,48 (6H), 3,64-3,67 (4H), 3,89-3,92 (4H), 4,75-4,78 (1H), 6,37 (1H), 7,23 (1H), 7,67 (1H), 7,71 (1H), 8,38 (1H). LC-MS (método 1): m/z:

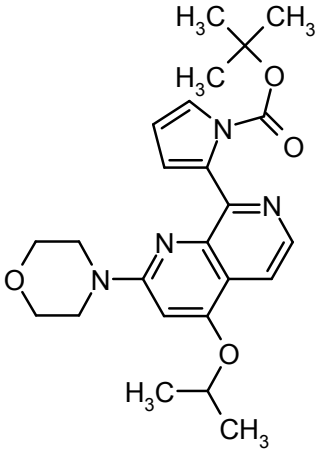
$[M+H]^+$ = 340,3, Rt = 2,95 min.

Ejemplo 41

2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)-8-(1H-pirrol-2-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

2-[2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)-1,7-naftiridin-8-il]-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo

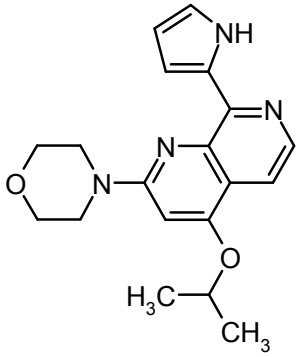


Bajo argón, se agregaron 20 mg (0,024 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) a una mezcla de 75 mg (0,24 mmol) de 8-cloro-2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)-1,7-naftiridina y 57 mg (0,27 mmol) de ácido [1-(tert-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il]borónico en 2 mL de acetonitrilo y 2 mL de solución acuosa de carbonato de potasio 2M. La mezcla se agitó en un horno de microondas a 130 °C durante 10 minutos. Luego de enfriar, se agregó DCM y la mezcla se filtró usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante separación por HPLC

(autopurificador: condiciones básicas) para dar 35 mg (0,08 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,92 (9H), 1,37 (6H), 3,52 (4H), 3,63 (4H), 5,05 (1H), 6,29 (1H), 6,39 (1H), 6,76 (1H), 7,37 (1H), 7,63 (1H), 8,20 (1H).

Paso b:

2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)-8-(1H-pirrol-2-il)-1,7-naftiridina



Se agregaron 7 µl (0,096 mmol) de TFA a una solución de 9 mg (0,020 mmol) de 2-[2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)-1,7-naftiridin-8-il]-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo en 2 mL de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 150 minutos. Se agregaron otros 7 µl (0,096 mmol) de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se agregaron otros 23 µl (0,32 mmol) de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante 8 horas. La mezcla se basificó mediante la adición de solución acuosa de bicarbonato de sodio y

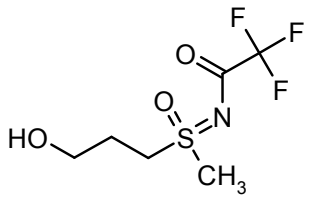
se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar 9 mg (0,027 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,50 (6H), 3,70 (4H), 3,96 (4H), 4,80 (1H), 6,41 (2H), 7,03 (1H), 7,48 (1H), 7,61 (1H), 8,31 (1H), 11,53 (1H).

Ejemplo 42

4-[3-(S-metilsulfonimidoil)propoxi]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

2,2,2-trifluoro-N-[(3-hidroxipropil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]acetamida

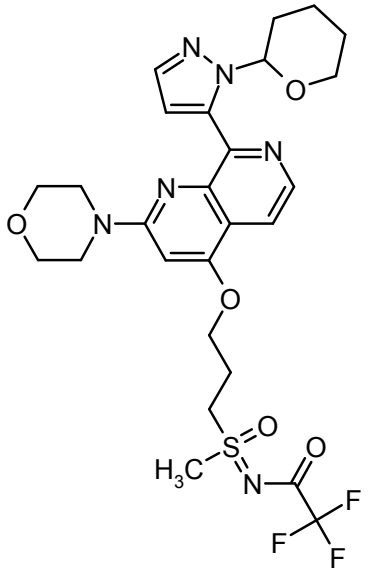


Una mezcla de 1,00 g (2,83 mmol) de N-[{3-[(benciloxi)metoxi]propil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida y 0,75 g de paladio sobre carbón (10%) en 100 mL de etanol se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 90 minutos a 80°C. Se agregaron 0,50 g de paladio sobre carbón (10%) y la mezcla se agitó durante otras 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a 80°C. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se concentró para dar 0,61 g del producto deseado que se

usó sin purificación adicional. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2,18 (2H), 3,41 (3H), 3,61 (1H), 3,72 (1H), 3,86 (2H).

Paso b:

2,2,2-trifluoro-N-{metil[3-({2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propil]oxido-λ^6-sulfaniliden}acetamida

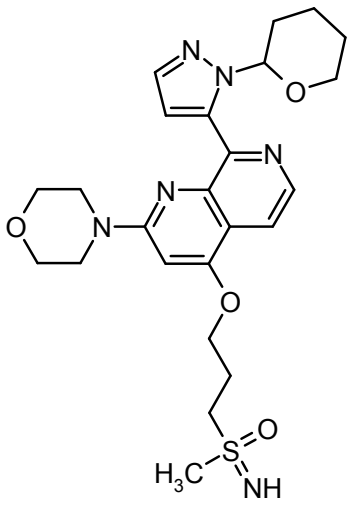


Una solución de 26 µl (0,13 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo en 0,1 ml de THF se agregó por goteo a una mezcla de 50 mg (0,13 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol, 28 mg de 2,2,2-trifluoro-N-[(3-hidroxipropil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]acetamida cruda y 34 mg (0,13 mmol) de trifenilfosfina en 0,5 ml de THF y el lote se agitó a temperatura ambiente

durante 6 horas. Se agregaron 94 mg (0,36 mmol) de trifenilfosfina y 71 µl (0,36 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Finalmente, se agregaron 34 mg (0,13 mmol) de trifenilfosfina y 26 µl (0,13 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y la mezcla se agitó durante 6 horas antes de concentrarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM hasta DCM / etanol 15%) para dar 34 mg del producto con aproximadamente 70% de pureza.

Paso c:

4-[3-(S-metilsulfonimidoil)propoxi]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

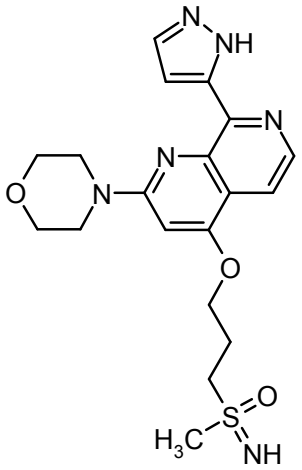


Se agregó 39 mg (0,29 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 34 mg 2,2,2-trifluoro-N-{metil[3-({2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-

pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propil]oxido-λ^6-sulfaniliden}acetamida (pureza aproximadamente 70%) en 1,2 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se agregó solución acuosa de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar 27 mg del producto deseado con una pureza de aproximadamente 66%.

Paso d:

4-[3-(S-metilsulfonimidoil)propoxi]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Se agregó 0,06 ml (0,12 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 27 mg de 4-[3-(S-metilsulfonimidoil)propoxi]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina (pureza aproximadamente 66%) en 0,25 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

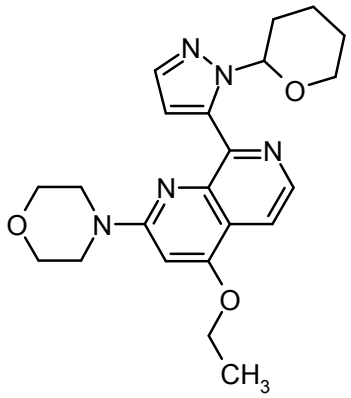
ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 3 mg (0,007 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,32 (2H), 2,99 (3H), 3,31 (2H), 3,75 (4H), 3,80 (4H), 4,41 (2H), 6,90 (1H), 7,38 (1H), 7,62 (1H), 7,81 (1H), 8,35 (1H), 13,37 (1H).

Ejemplo 43

4-etoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

4-etoxi-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

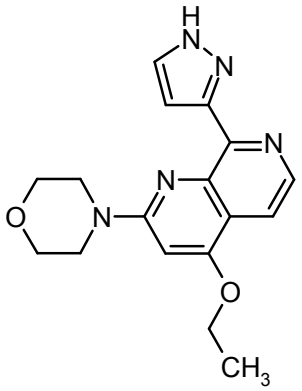


Se agregaron 44 mg (0,31 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 100 mg (0,26 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-

[1,7]naftiridin-4-ol y 21 µl (0,26 mmol) de iodoetano en 6 ml de acetonitrilo seco (MeCN). La suspensión se agitó a 85°C durante 2 h. El avance de la reacción se monitoreó mediante LCMS. El solvente se eliminó y el residuo restante se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 410,3, Rt = 3,53 min.

Paso b:

4-etoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se agregaron a 107 mg (0,26 mmol) de 4-etoxi-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Luego de 1 h, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se retiró bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de

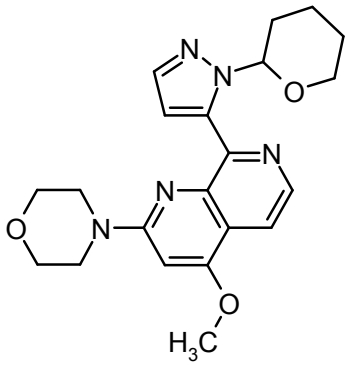
diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. Se agregaron 5 ml de metanol al residuo. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración y luego se secó. Esto dio 25 mg (29% del rendimiento teórico) de 4-etoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. p.f. 173-175°C. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1,57-1,61 (3H), 3,70-3,72 (4H), 3,92-3,95 (4H), 4,22-4,27 (2H), 6,41 (1H), 7,25 (2H), 7,70 (1H), 7,75 (1H), 8,42 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 326,3, Rt = 2,81 min.

Ejemplo 44

4-metoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

4-metoxi-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

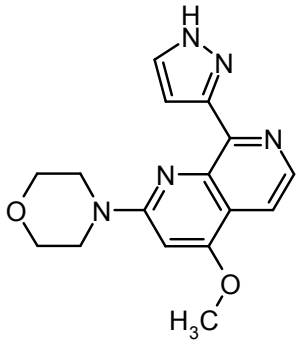


Se agregaron 44 mg (0,31 mmol) de carbonato de potasio

a una solución de 100 mg (0,26 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol y 32 µl (0,26 mmol) de ioduro de metilo en 6 ml de acetonitrilo seco. La suspensión se agitó a 85°C durante 2 h. El avance de la reacción se monitoreó mediante LCMS. El solvente se eliminó y el residuo restante se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 396,3, Rt = 3,33 min.

Paso b:

4-metoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se agregaron a 103 mg (0,26 mmol) de 4-metoxi-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Luego de 10 min, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se retiró bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La

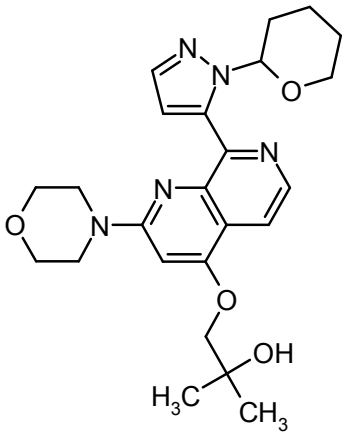
fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El residuo se trituró con 5 ml de metanol. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración y luego se secó. Esto dio 30 mg (35% del rendimiento teórico) de 4-metoxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. p.f. 234-235°C. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3,67-3,69 (4H), 3,91-3,93 (4H), 4,01 (3H), 6,36 (1H), 7,25 (1H), 7,68 (2H), 8,40 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 312,3, Rt = 2,60 min.

Ejemplo 45

2-metil-1-{[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]oxi}propan-2-ol

Paso a:

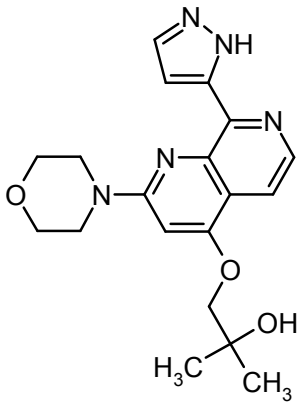
2-metil-1-({2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propan-2-ol



Se agregaron 87 mg (0,63 mmol) de carbonato de potasio a una mezcla de 60 mg (0,16 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol y 102 mg (0,94 mmol) de 1-cloro-2-metilpropan-2-ol en 5,0 mL de etanol y 0,5 mL de agua y la mezcla se agitó a 70°C durante 20 horas. Se agregaron 51 mg (0,47 mmol) de 1-cloro-2-metilpropan-2-ol y 44 mg (0,32 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó durante otras 24 horas a 70°C. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 17 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

Paso b:

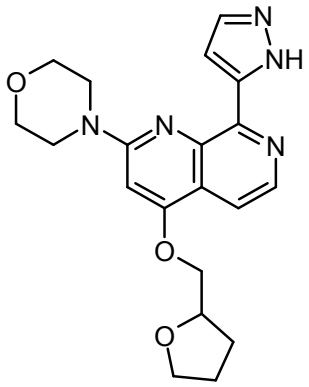
2-metil-1-{[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]oxi}propan-2-ol



Se agregó 0,04 ml (0,08 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 16 mg de 2-metil-1-({2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propan-2-ol en 0,2 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,50 (6H), 3,72 (4H), 3,95 (4H), 4,02 (2H), 6,45 (1H), 7,28 (1H), 7,72 (1H), 7,73 (1H), 8,44 (1H),

Ejemplo 46

2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)-1,7-naftiridina

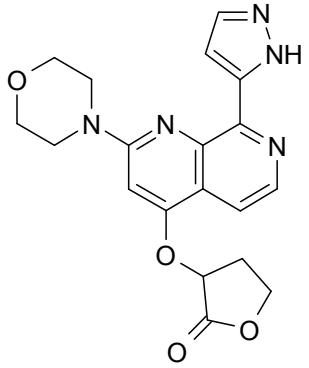


Una mezcla de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (259 mg, 0,43 mmol), 2-(bromometil)tetrahidrofurano (126 mg, 0,68 mmol) y carbonato de cesio (181 mg, 0,56 mmol) en DMF (1,63 ml) se calentó en un tubo sellado en el microondas a 100°C durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó una solución de HCl acuoso concentrado (0,49 ml) y la reacción se agitó a esta temperatura durante dos horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se colocó en diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x10ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía HPLC (condiciones ácidas). El compuesto del título se obtuvo con 4% de rendimiento (7 mg). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 1,75-2,15 (4H), 3,73-3,88 (10H), 4,25-4,36 (3H), 6,94

(1H), 7,39 (1H), 7,70 (1H), 7,75 (1H), 8,36 (1H), 13,52 (1H).

Ejemplo 47

3-{[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]oxi}dihidrofuran-2(3H)-ona

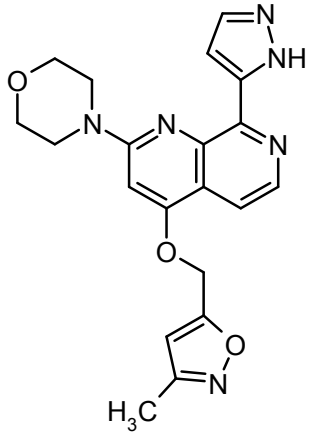


Una mezcla de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (242 mg, 0,40 mmol), 3-bromodihidrofuran-2(3H)-ona (99 mg, 0,60 mmol) y carbonato de cesio (169 mg, 0,52 mmol) en DMF (2 ml) se calentó en un tubo sellado en el microondas a 100°C durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó una solución de HCl acuoso concentrado (0,49 ml) y la reacción se agitó a esta temperatura durante dos horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se colocó en diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x10ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se

eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía HPLC (condiciones ácidas). El compuesto del título se obtuvo con 4% de rendimiento (7 mg). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 2,91-2,95 (1H), 3,67-3,80 (9H), 4,36 (1H), 4,55 (1H), 5,80 (1H), 7,08 (1H), 7,36 (1H), 7,61 (1H), 7,70 (1H), 8,34 (1H), 13,33 (1H).

Ejemplo 48

4-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metoxi]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

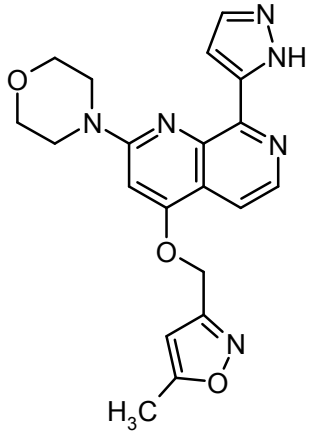


Una mezcla de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (283 mg, 0,47 mmol), 5-(bromometil)-3-metil-1,2-oxazol (123 mg, 0,70 mmol) y carbonato de cesio (197 mg, 0,61 mmol) en DMF (1,78 ml) se calentó en un tubo sellado en el microondas a 100°C durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó una solución de HCl acuoso concentrado (0,7 ml)

y la reacción se agitó a esta temperatura durante dos horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se colocó en diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x10ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía HPLC (condiciones ácidas). El compuesto del título se obtuvo con 3% de rendimiento (6 mg). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 2,27 (3H), 3,76 (8H), 5,57 (2H), 6,65 (1H), 7,06 (1H), 7,36 (1H), 7,61 (1H), 7,69 (1H), 8,32 (1H), 13,35 (1H).

Ejemplo 49

4-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metoxi]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una mezcla de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (264 mg, 0,35 mmol), 3-(bromometil)-5-metil-1,2-oxazol (91

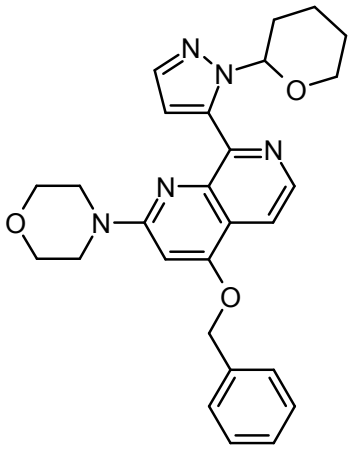
mg, 0,51 mmol) y carbonato de cesio (147 mg, 0,45 mmol) en DMF (1,32 ml) se calentó en un tubo sellado en el microondas a 100°C durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó una solución de HCl acuoso concentrado (0,51 ml) y la reacción se agitó a esta temperatura durante dos horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se colocó en diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x10ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía HPLC (condiciones ácidas). El compuesto del título se obtuvo con 10 mg de rendimiento. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 2,46 (3H), 3,77 (8H), 5,49 (2H), 6,52 (1H), 7,09 (1H), 7,39 (1H), 7,62 (1H), 7,72 (1H), 8,34 (1H), 13,38 (1H).

Ejemplo 50

4-benciloxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

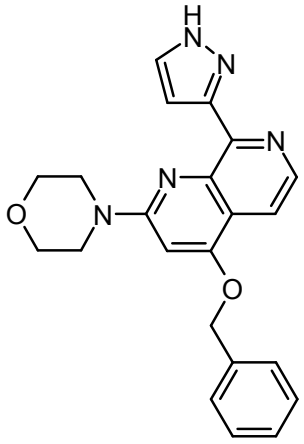
4-benciloxi-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina



Se agregaron 44 mg (0,31 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 100 mg (0,26 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol, 31 µl (0,26 mmol) de bromuro de bencilo y 4 mg (0,024 mmol) de ioduro de potasio en 6 ml de acetonitrilo seco (MeCN). La suspensión se agitó a 85°C durante 2 h. El avance de la reacción se monitoreó mediante LCMS. El solvente se eliminó y el residuo restante se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 90 mg (73% del rendimiento teórico) de 4-benciloxi-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 472,3, Rt = 3,86 min.

Paso b:

4-benciloxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Una gota de agua y 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético se agregaron a 90 mg (0,19 mmol) de 4-benciloxi-2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Luego de 10 min, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se retiró bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. Se agregaron 5 ml de metanol al residuo. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración y luego se secó. Esto dio 40 mg (54% del rendimiento teórico) de 4-benciloxi-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. p.f. 217-219°C. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3,69-3,71 (t, 4H), 3,92-3,94 (t, 4H), 5,29 (s,

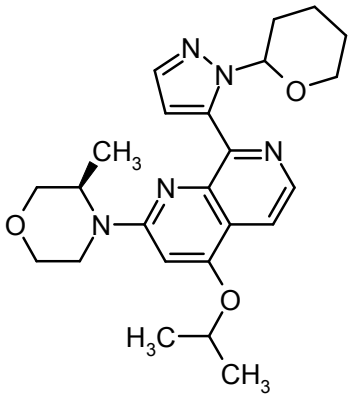
2H), 6,52 (s, 1H), 7,41-7,51 (m, 6H), 7,70 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,42 (d, 1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 388,3, Rt = 3,23 min.

Ejemplo 51

4-isopropoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

4-isopropoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

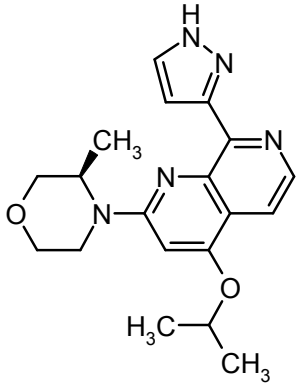


Se agregaron 84 mg (0,61 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 200 mg (0,51 mmol) de 2-[(*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ol y 101 µl (1,01 mmol) de iodopropano en 4 ml de acetonitrilo seco. La suspensión se agitó a 85°C durante 3 h. El avance de la reacción se monitoreó mediante LCMS. El solvente se eliminó y el residuo restante se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); acetato

de etilo (100 ml)]. Esto dio 60 mg (27% del rendimiento teórico) de 4-isopropoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite amarillo. LCMS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 438,4, Rt = 3,73 min.

Paso b:

4-isopropoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Se disolvieron 80 mg (0,18 mmol) de 4-isopropoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina en 2 ml de metanol, y se agregaron 2 ml (4 mmol) de ácido clorhídrico 2N. Luego de 1 h, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El etanol se destiló bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se

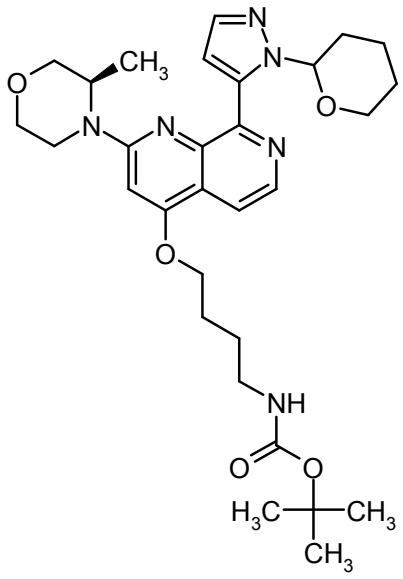
concentró hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 45 mg (70% del rendimiento teórico) de 4-isopropoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. p.f. 75-77°C. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,38-1,41 (3H), 1,47-1,49 (6H), 3,44-3,51 (1H), 3,65-3,72 (1H), 3,81-3,91 (3H), 4,01-4,15 (1H), 4,30-4,33 (1H), 4,74-4,79 (1H), 6,37 (1H), 7,22 (1H), 7,67-7,68 (1H), 7,70-7,72 (1H), 8,36-8,37 (1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 354,4, Rt = 2,92 min.

Ejemplo 52

[4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butil]carbamato de tert-butilo

Paso a:

[4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butil]carbamato de tert-butilo

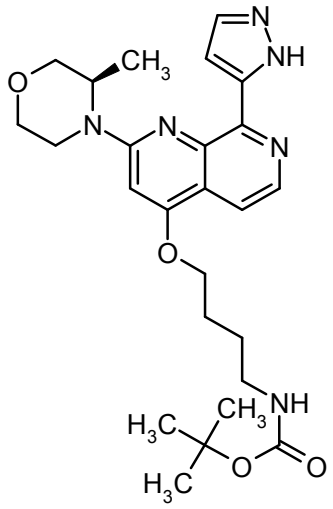


Se disolvió 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (0,41 g, 1,0 mmol, 1 eq.) en DMF (12 mL). Se agregó bromuro de 4-(boc-amino)butilo (0,53 g, 2,1 mmol, 2 eq.) y K_2CO_3 (0,72 g, 5,2 mmol, 5 eq.) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión se diluyó con EtOAc y se filtró. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gradiente: Hex/EtOAc 9/1 hasta EtOAc 100%). El producto deseado se obtuvo con 87% de rendimiento (0,52 g). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,14 - 1,24 (3H), 1,38 (9H), 1,41 - 1,69 (5H), 1,80 - 1,90 (2H), 1,99 (2H), 2,30 - 2,42 (1H), 3,03 (2H), 3,10 - 3,29 (2H), 3,40 - 3,52 (1H), 3,73 (3H), 3,91 - 3,99 (1H), 4,12 (1H), 4,27 (2H), 4,45 - 4,58

(1H), 6,01 - 6,13 (1H), 6,75 (1H), 6,84 - 6,95 (2H), 7,60 (1H), 7,75 (1H), 8,35 (1H). LC-MS (Método 3): m/z: $[M+H]^+$ = 567, Rt = 1,31 min.

Paso b:

[4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butil]carbamato de tert-butilo



Se disolvió [4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butil]carbamato de tert-butilo (20 mg, 0,035 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (0,5 mL) y agua (0,5 mL). Se agregó ácido acético (0,12 mL, 1,8 mmol, 50 eq.). Luego de 2 horas, se agregó ácido fórmico (0,10 mL, 2,6 mmol, 75 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado y la fase acuosa se extrajo 3 veces con

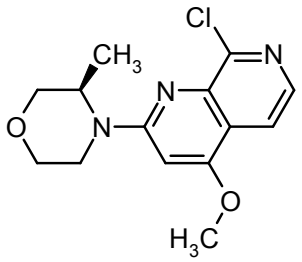
CH_2Cl_2. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía flash en columna (gradiente: Hex/EtOAc 1/1 hasta EtOAc 100% hasta EtOAc/MeOH 9/1). El producto deseado se obtuvo con 68% de rendimiento (12 mg). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,20 - 1,30 (4H), 1,37 (9H), 1,57 - 1,67 (2H), 1,80 - 1,89 (2H), 3,03 (2H), 3,56 (1H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,15 (1H), 4,27 (2H), 4,56 - 4,65 (1H), 6,81 (1H), 6,89 (1H), 7,37 (1H), 7,60 (1H), 7,71 (1H), 8,32 (1H), 13,37 (1H). LC-MS (Método 3): m/z: $[M+H]^+$ = 483, Rt = 0,98 min.

Ejemplo 53

4-metoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

8-cloro-4-metoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridina

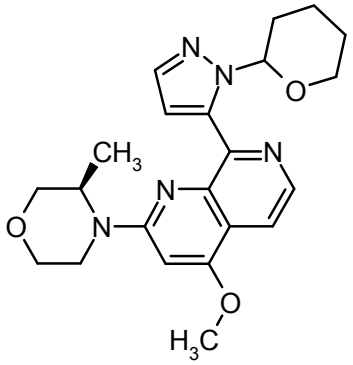


Se agregaron 320 mg (2,32 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 540 mg (1,93 mmol) de 8-cloro-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridin-4-ol y 144 µl

(2,32 mmol) de iodometano en 10 ml de acetonitrilo. La suspensión se agitó a 80°C durante 5 h. Para el tratamiento posterior, se agregaron 20 ml de agua a la mezcla. La fase acuosa se extrajo tres veces con 30 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El producto crudo se separó mediante cromatografía en columna [Puri-Flash, gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); acetato de etilo (200 ml)]. Esto dio 270 mg (48%) de 8-cloro-4-metoxi-2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridina como un aceite amarillo. LCMS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 294,3, Rt = 3,43 min.

Paso b:

4-metoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

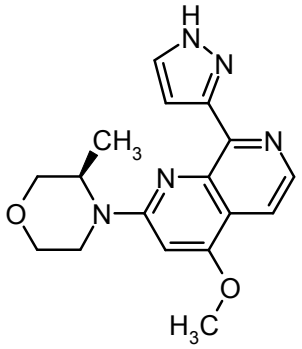


Bajo argón, se agregaron 145 mg (0,18 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II)

con diclorometano (1:1) y 1,15 g (3,54 mmol) de carbonato de cesio a una suspensión de 260 mg (0,89 mmol) de 8-cloro-4-metoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-[1,7]naftiridina y 369 mg (1,33 mmol) de 1-(tetrahidropiran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en 12 ml de 1,4-dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 6 h. La solución de reacción color marrón se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (30 g); acetato de etilo (200 ml)]. De esta manera, se aislaron 360 mg (99% del rendimiento teórico) de 4-metoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. LCMS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 410,3, Rt = 3,46 min.

Paso c:

4-metoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Se disolvieron 360 mg (0,88 mmol) de 4-isopropoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-

2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina en 10 ml de metanol, y se agregaron 2 ml (4 mmol) de ácido clorhídrico 2N. Luego de 1 h, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El metanol se destiló bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. Se agregaron 5 ml de acetato de etilo al residuo. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración y se secó. Esto dio 120 mg (42% del rendimiento teórico) de 4-metoxi-2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina y 100 mg (35% del rendimiento teórico) de producto levemente contaminado como un sólido color beige. p.f. 193-195°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 1,27-1,29 (3H), 3,31-3,32 (1H), 3,56-3,57 (1H), 3,70-3,73 (1H), 3,82-3,85 (1H), 3,85-4,06 (1H), 4,04 (3H), 4,15-4,17 (1H), 4,61-4,63 (1H), 6,82 (1H), 7,37 (1H), 7,61 (1H), 7,70-7,71 (1H), 8,32-8,33 (1H), 13,36 (1H).

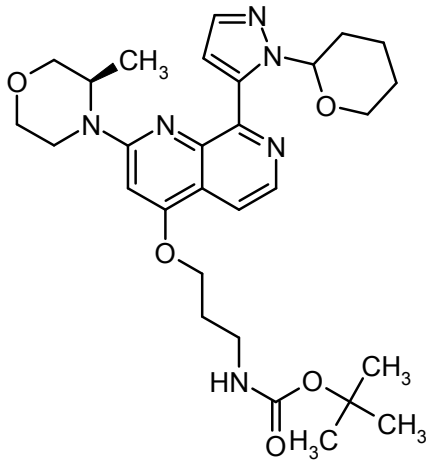
Ejemplo 54

[3-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propil]carbamato de tert-

butilo

Paso a:

[3-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propil]carbamato de tert-butilo

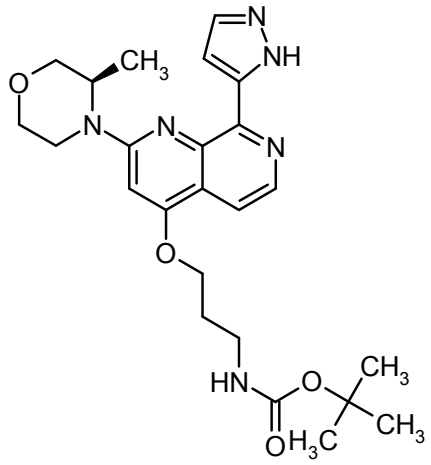


Se disolvió 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (0,37 g, 0,93 mmol, 1 eq.) en DMF (6 mL). Se agregó N-boc-3-cloropropilamina (0,36 g, 1,9 mmol, 2 eq.) y K_2CO_3 (0,64 g, 4,7 mmol, 5 eq.) a la mezcla. La reacción se agitó a 120°C durante 16 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, el sólido se lavó con CH_2Cl_2 y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gradiente: hexano 100% hasta EtOAc 100%). El producto deseado se obtuvo con 70% de rendimiento (0,36 g). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,13 - 1,23 (3H), 1,36

(9H), 1,40 - 1,64 (3H), 1,89 - 2,04 (4H), 2,30 - 2,41 (1H), 3,10 - 3,29 (4H), 3,40 - 3,51 (1H), 3,57 - 3,79 (3H), 3,92 - 3,99 (1H), 4,07 - 4,17 (1H), 4,27 (2H), 4,45 - 4,58 (1H), 6,01 - 6,13 (1H), 6,71 - 6,77 (1H), 6,88 - 6,98 (2H), 7,60 (1H), 7,77 (1H), 8,36 (1H). LC-MS (Método 3): m/z: $[M+H]^+$ = 553 Rt = 1,23 min.

Paso b:

[3-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propil]carbamato de tert-butilo

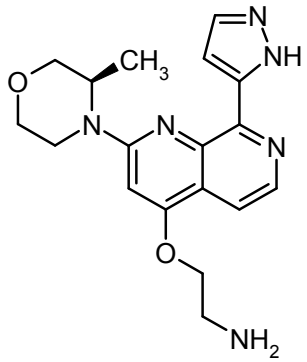


Se disolvió [3-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propil]carbamato de tert-butilo (20 mg, 0,036 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (0,5 mL) y agua (0,5 mL). Se agregó ácido fórmico (0,10 mL, 2,7 mmol, 75 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado y la fase acuosa

se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. El producto deseado se obtuvo sin purificación adicional con 86% de rendimiento (15 mg). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,26 (3H), 1,36 (9H), 1,93 - 2,02 (2H), 3,18 (2H), 3,25 - 3,30 (1H), 3,55 (1H), 3,70 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,15 (1H), 4,27 (2H), 4,55 - 4,63 (1H), 6,80 (1H), 6,95 (1H), 7,37 (1H), 7,61 (1H), 7,73 (1H), 8,33 (1H), 13,37 (1H). LC-MS (Método 3): m/z: $[M+H]^+$ = 469, Rt = 0,96min.

Ejemplo 55

2-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)etanamina



Se disolvió [2-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)etil]carbamato de tert-butilo (0,36 g, 0,67 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (4,3 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (2,6 mL, 33 mmol, 50 eq.). La reacción se agitó durante 16h a temperatura ambiente y

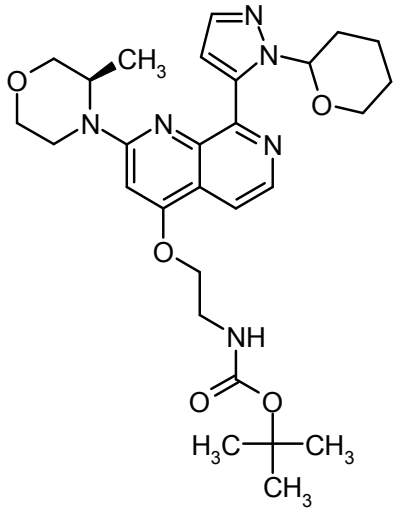
se detuvo con $NaHCO_3$ saturado. La fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (gradiente: hex/EtOAc :7/3 hasta EtOAc 100% hasta EtOAc/EtOH:9/1). Las fracciones combinadas se concentraron y se agregó EtOH. La suspensión se filtró y el sólido se secó bajo presión reducida. El producto deseado se obtuvo con 11% de rendimiento (26 mg). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,26 (3H), 3,24 - 3,31 (1H), 3,55 (1H), 3,67 - 3,78 (3H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,17 (1H), 4,32 - 4,41 (3H), 4,57 - 4,67 (1H), 6,85 (1H), 7,37 (1H), 7,60 (1H), 7,75 (1H), 8,33 (1H), 9,77 (1H), 13,37 (1H).

Ejemplo 56

[2-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)etil]carbamato de tert-butilo

Paso a:

[2-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)etil]carbamato de tert-butilo

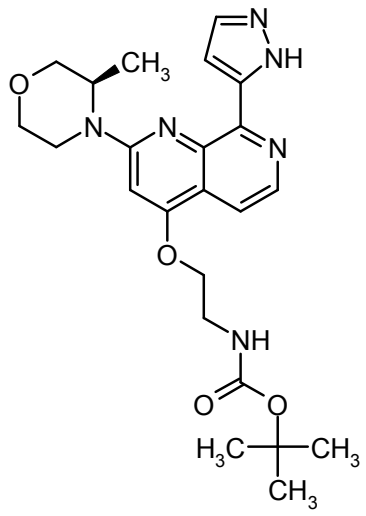


Se disolvió 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (0,40 g, 1,0 mmol, 1 eq.) en DMF (10 mL). Se agregó K_2CO_3 (0,70 g, 5,0 mmol, 2 eq.) y (2-bromoetil)carbamato de tert-butilo (0,45 g, 2,0 mmol, 2 eq.) en forma secuencial. La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción luego se diluyó con EtOAc y la suspensión se filtró. El material filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía flash en columna (gradiente: Hex/EtOAc: 8/2 hasta hex/EtOAc 1/9). El producto deseado se obtuvo con 84% de rendimiento (0,46 g). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,19 (3H), 1,32 - 1,49 (11H), 1,49 - 1,64 (1H), 1,89 - 2,04 (2H), 2,30 - 2,40 (1H), 3,10 - 3,30 (2H), 3,40 - 3,51 (3H), 3,73 (3H), 3,90 - 3,99 (1H), 4,09 - 4,18 (1H), 4,19 - 4,23 (2H), 4,47 - 4,59 (1H), 6,01 - 6,13 (1H), 6,78 (1H), 6,92

(1H), 7,21 (1H), 7,60 (1H), 7,88 (1H), 8,34 (1H). LC-MS (Método 3): m/z: $[M+H]^+$ = 539, Rt = 1,23 min.

Paso b:

[2-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)etil]carbamato de tert-butilo

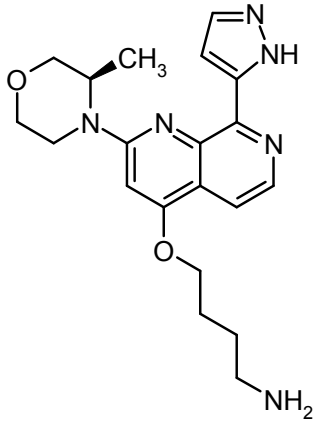


Se disolvió [2-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)etil]carbamato de tert-butilo (0,10 g, 0,19 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (1,2 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (0,29 mL, 3,7 mmol, 20 eq.). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se detuvo con $NaHCO_3$ saturado. La suspensión se filtró y el sólido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gradiente desde hex/EtOAc: 1/1 hasta EtOAc 100% hasta EtOH 100%). El producto deseado se obtuvo con 28% de rendimiento (24 mg). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-

d_6): δ [ppm]: 1,26 (3H), 1,39 (9H), 3,24 - 3,30 (1H), 3,46 (2H), 3,52 - 3,62 (1H), 3,70 (1H), 3,82 (1H), 3,99 - 4,09 (1H), 4,17 (1H), 4,22 (2H), 4,61 (1H), 6,84 (1H), 7,21 (1H), 7,37 (1H), 7,60 (1H), 7,83 (1H), 8,31 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 57

4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butan-1-amina

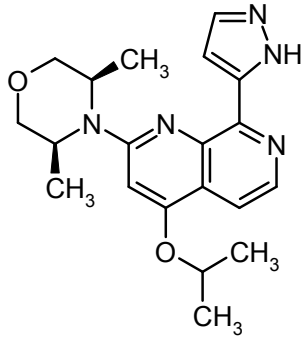


Se disolvió [4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butil]carbamato de tert-butilo (0,10 g, 0,18 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (1,1 mL) y se agregó TFA (0,27 mL, 3,5 mmol, 20 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se detuvo con $NaHCO_3$ saturado. La suspensión se filtró y el sólido se secó bajo presión reducida. El producto deseado se obtuvo sin purificación adicional con rendimiento cuantitativo. ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ

[ppm]: ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,27 (3H), 1,73 - 1,84 (2H), 1,88 - 1,98 (2H), 2,86 - 2,95 (2H), 3,56 (1H), 3,71 (1H), 3,84 (1H), 4,02 - 4,10 (1H), 4,15 (1H), 4,30 (2H), 4,61 (1H), 6,82 (1H), 7,37 (1H), 7,57 (1H), 7,61 (2H), 7,71 (1H), 8,33 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 58

2-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-4-isopropoxi-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

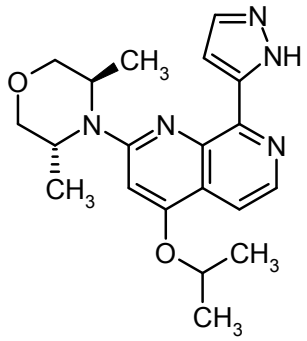


Se disolvió 8-cloro-2-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-4-isopropoxi-1,7-naftiridina (0,10 g, 0,28 mmol, 1 eq.) en DME (3 mL). Se agregó pinacoléster de ácido 1-(2-tetrahidropiranil)-1H-pirazol-5-borónico (0,24 g, 0,84 mmol, 3 eq.), K_2CO_3 (0,11 g, 0,84 mmol, 3 eq.), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (20 mg, 0,030 mmol, 0,1 eq.) y H_2O (1,5 mL) en forma secuencial. La reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 130°C durante 10 min. La mezcla de reacción cruda se filtró a través de un filtro de silicio y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa (H_2O(HCOOH)/CH_3CN 50:50 hasta

30:70). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó dos veces con $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró bajo presión reducida. El producto deseado se obtuvo como un sólido con 54 % de rendimiento (56 mg). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,37 (6H), 1,41 (6H), 3,69 (2H), 3,88 (2H), 4,50 (2H), 5,07 (1H), 6,70 (1H), 7,36 (1H), 7,60 (1H), 7,69 (1H), 8,29 (1H), 13,38 (1H).

Ejemplo 59

2-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-4-isopropoxi-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

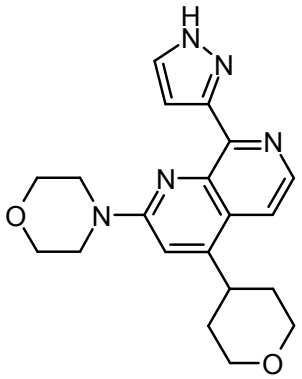


Se agregó 8-cloro-2-[(3R,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-4-isopropoxi-1,7-naftiridina (40 mg, 0,12 mmol, 1 eq.), pinacoléster de ácido 1-(2-tetrahidropiranil)-1H-pirazol-5-borónico (50 mg, 0,18 mmol, 1,5 eq.), K_2CO_3 (2 M en H_2O, 0,18 mL, 0,36 mmol, 3 eq.) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (8,5 mg, 0,011 mmol, 0,1 eq.) en forma secuencial a DME (1,1 mL). La reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 130°C durante

10min. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de silicio y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa (H_2O(HCOOH)/CH_3CN 48:52 hasta 68:32). El producto deseado se obtuvo con 20% de rendimiento (9,8 mg). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,26 (6H), 1,41 (6H), 3,67 (2H), 4,11 (2H), 4,22 - 4,31 (2H), 4,99 - 5,09 (1H), 6,83 (1H), 7,44 (1H), 7,61 (1H), 7,73 (1H), 8,36 (1H), 13,28 - 13,56 (1H).

Ejemplo 60

2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-5-il)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,7-naftiridina



Se disolvieron 75 mg (0,20 mmol) de 4-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina en 50 ml de metanol, se agregaron 50 mg de paladio/carbono (10 percent) y la mezcla se hidrogenó a 2 bar a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de la reacción luego se filtró a través de celite y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró

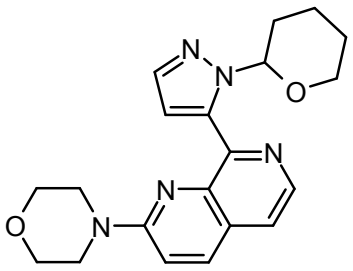
con metanol, el sólido se retiró por filtración y se secó bajo presión reducida. Esto dio 2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-5-il)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,7-naftiridina con un rendimiento de 30 mg (40% del rendimiento teórico). p.f. 303-304°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,76 (2H), 1,89 (2H), 3,53 (1H), 3,63 (2H), 3,77 (8H), 4,01 (2H), 7,36 (2H), 7,61 (1H), 7,88 (1H), 8,38 (1H), 13,33 (1H).

Ejemplo 61

clorhidrato de 2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

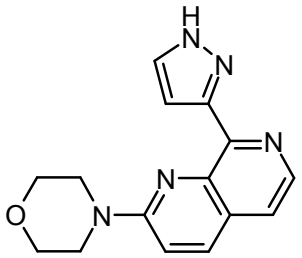


Bajo argón, 40 mg (0,05 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl_2) y 635 mg (1,95 mmol) de carbonato de cesio se agregaron a una suspensión de 250 mg (0,49 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo y 205 mg (0,97 mmol) de

pinacoléster de ácido 3,6-dihidro-2*H*-piran-4-borónico en 5,0 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 4 h. La mezcla se sometió a cromatografía directamente sin tratamiento posterior [gel de sílice 60 (25 g, 30 µm); acetato de etilo (100 ml)]. Esto dio 30 mg (17% del rendimiento teórico) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un aceite incoloro. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 366,3, Rt = 3,09 min.

Paso b:

2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

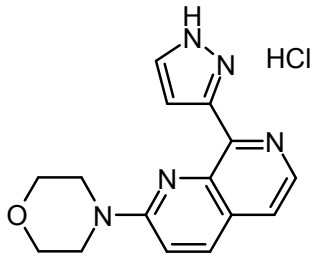


Una gota de agua y 0,5 ml (6,5 mmol) de ácido trifluoroacético se agregaron a 30 mg (0,08 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina. Luego de 1 h, el análisis por LCMS mostró la eliminación completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se destiló bajo presión reducida y el residuo restante se ajustó a pH 7 usando una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron

sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (12 g, 30 µm); cloroformo (100 ml)]. Esto dio 20 mg (87% del rendimiento teórico) de 2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. Debido a que el mismo estaba impuro, se preparó el clorhidrato correspondiente. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 282,3, Rt = 2,42 min.

Paso c:

clorhidrato de 2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina



Se disolvieron 20 mg (0,07 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina en 3,0 ml de 2-butanol y se agregaron 28 µl (0,21 mmol) de trimetilclorosilano. La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se retiró por filtración y luego se secó. Esto dio 17 mg (75% del rendimiento teórico) de clorhidrato de 2-(morfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. p.f. 151-153°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,80-3,85

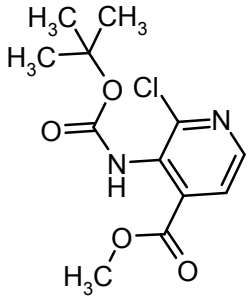
(8H), 7,61-7,62 (1H), 7,89-7,91 (1H), 8,11-8,13 (2H), 8,33-8,34 (1H), 8,41-8,43 (1H).

Ejemplo 62

4-cloro-2-morfolin-4-il-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

3-*tert*-butoxicarbonilamino-2-cloroisonicotinato de metilo

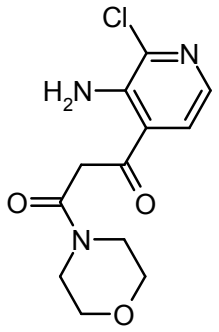


Bajo argón y a temperatura ambiente, se agregaron 1,92 g (8,7 mmol) de dicarbonato de di-tert-butilo y 244 mg (2 mmol) de 4-dimetilaminopiridina a una solución de 1,49 g (8 mmol) de 3-amino-2-cloroisonicotinato de metilo en 20 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Para el tratamiento posterior, la mezcla de reacción se ajustó a pH 7 usando ácido clorhídrico 2N. El sólido precipitado resultante se retiró por filtración con succión y se lavó con 10 ml de agua. De esta manera, se obtuvo 3-*tert*-butoxicarbonilamino-2-cloroisonicotinato de metilo con

un rendimiento de 1,2 g (52% del rendimiento teórico) como un sólido incoloro. Este sólido consistía en una mezcla del producto y el compuesto doblemente protegido con Boc. La mezcla se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso b:

1-(3-amino-2-cloropiridin-4-il)-3-morfolin-4-il-propan-1,3-diona

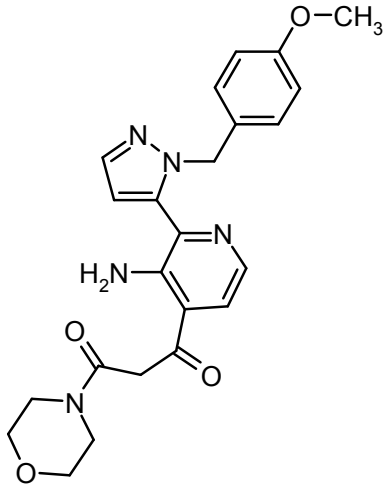


Bajo argón y a temperatura ambiente, se agregaron 6,76 ml (6,76 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de litio por goteo a una solución de 484 µl (4,19 mmol) de *N*-acetilmorfolina y 1,2 g (4,2 mmol) de 3-tert-butoxicarbonilamino-2-cloroisonicotinato de metilo en 10 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Para el tratamiento posterior, la mezcla de reacción se ajustó a pH=1 usando ácido clorhídrico 2N y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis por LC-MS mostró la eliminación completa del grupo protector. La mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de diclorometano en cada

caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. De esta manera, se obtuvo 1-(3-amino-2-cloropiridin-4-il)-3-morfolin-4-il-propan-1,3-diona con un rendimiento de 680 mg (57% del rendimiento teórico) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3,49-3,52 (2H), 3,64-3,74 (6H), 4,08 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,75 (d, 1H).

Paso c:

1-{3-amino-2-[2-(4-metoxibencil)-2*H*-pirazol-3-il]piridin-4-il}-3-(morfolin-4-il)propan-1,3-diona

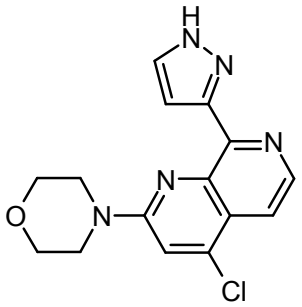


Bajo argón, se agitaron 207 mg (0,66 mmol) de 1-(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol, 195 mg (0,6 mmol) de carbonato de cesio, 95 mg (0,33 mmol) de 1-(3-amino-2-cloropiridin-4-il)-3-morfolin-4-ilpropan-1,3-diona y 20 mg (0,02 mmol) de complejo [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) en 2,5 ml de dioxano en un recipiente para microondas a 100°C durante 2 h. Sin tratamiento posterior, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice Puriflash 60 (25 g, 30 µm); acetato de etilo/metanol 1:1, (200 ml)]. De esta manera, se obtuvo 1-{3-amino-2-[2-(4-metoxibencil)-2*H*-pirazol-3-il]piridin-4-il}-3-(morfolin-4-il)propan-1,3-diona con un rendimiento de 38 mg (26% del rendimiento teórico) como un aceite color amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3,48-3,51 (2H), 3,64-3,68 (6H), 4,09 (2H), 5,37 (2H), 6,43 (2H), 6,55 (1H), 6,69-6,73 (2H), 6,95-6,97 (2H), 7,58-7,62 (2H), 8,09 (1H).

Paso d:

4-cloro-2-morfolin-4-il-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

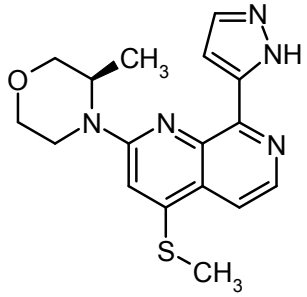


Bajo argón, se agitaron 45 mg (0,1 mmol) de 1-{3-amino-2-[2-(4-metoxibencil)-2*H*-pirazol-3-il]piridin-4-il}-3-(morfolin-4-il)propan-1,3-diona y 500 µl (5,36 mmol) de

oxicloruro de fósforo a 120°C durante 3 h. Sin tratamiento posterior, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice Puriflash 60 (12 g, 30 µm); acetato de etilo/metanol 1:1, (100 ml)]. De esta manera, se obtuvo 4-cloro-2-morfolin-4-il-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina con un rendimiento de 25 mg (79% del rendimiento teórico) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,69-3,79 (8H), 7,36 (1H), 7,64 (1H), 7,78 (1H), 7,85 (1H), 8,45 (1H). LCMS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 316,3, Rt = 3,0 min.

Ejemplo 63

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(metilsulfanil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Se disolvió 4-cloro-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina (50 mg, 0,12 mmol, 1 eq.) en DMF (3 mL). Se agregó metantiolato de sodio (8,5 mg, 0,12 mmol, 1 eq.) y la reacción se agitó a 50°C durante 2h. Se agregó NH_4Cl saturado a la mezcla y la fase acuosa se extrajo

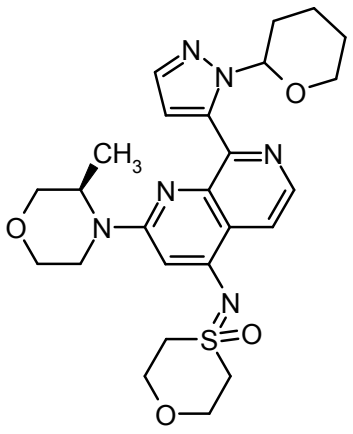
3 veces con CH_2Cl_2. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa (H_2O(HCOOH)/CH_3CN 56:44 hasta 36:64). El producto deseado se obtuvo con 75% de rendimiento. ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,28 (3H), 2,69 (3H), 3,34 (1H), 3,56 (1H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,17 (1H), 4,61 - 4,68 (1H), 7,08 (1H), 7,37 (1H), 7,61 (1H), 7,66 (1H), 8,36 (1H), 13,36 (br. s, 1H).

Ejemplo 64

4-óxido de N-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1,4λ^4-oxatian-4-imina

Paso a:

4-óxido de N-(2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-il)-1,4λ^4-oxatian-4-imina

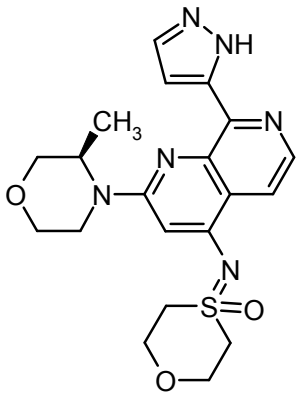


Bajo argón, se agregaron 8 mg (0,014 mmol) de 4,5-

bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y 7 mg (0,007 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) a una mezcla de 75 mg (0,142 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 25 mg (0,19 mmol) de 4-óxido de 1,4λ^4-oxatian-4-imina y 69 mg (0,21 mmol) de carbonato de cesio en 0,67 mL de tolueno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo / THF y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar 113 mg de producto crudo que se usó sin purificación adicional.

Paso b:

4-óxido de N-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1,4λ^4-oxatian-4-imina



Se agregó 0,25 ml (0,51 mmol) de solución acuosa de

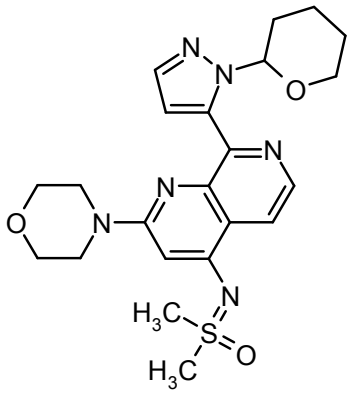
cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 113 mg de 4-óxido de N-(2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-il)-1,4λ^4-oxatian-4-imina crudo en 1,0 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 23 mg (0,05 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,43 (3H), 3,43 (2H), 3,51 (1H), 3,61 (2H), 3,70 (1H), 3,85 (1H), 3,92 (2H), 4,14 (3H), 4,30 (2H), 4,38 (1H), 6,97 (1H), 7,26 (1H), 7,72 (1H), 7,89 (1H), 8,43 (1H).

Ejemplo 65

4-{[dimetil(oxido)-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

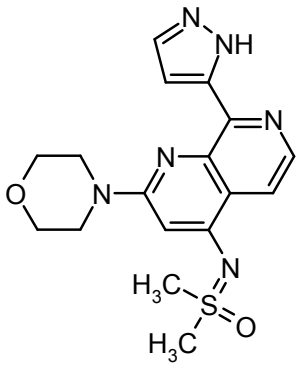
4-{[dimetil(oxido)-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Bajo argón, se agregaron 11 mg (0,019 mmol) de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y 9 mg (0,010 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) a una mezcla de 100 mg (0,20 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 24 mg (0,26 mmol) de S,S-dimetilsulfoximina y 95 mg (0,29 mmol) de carbonato de cesio en 0,92 mL de tolueno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo / THF y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar 136 mg de producto crudo que se usó sin purificación adicional.

Paso b:

4-{[dimetil(oxido)-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



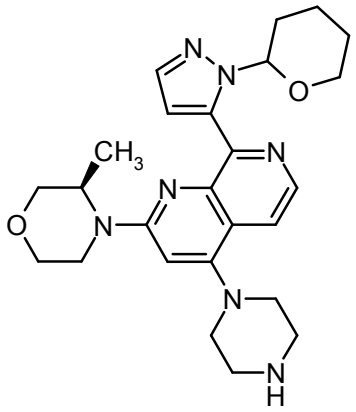
Se agregó 0,34 ml (0,68 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 135 mg de 4-{[dimetil(oxido)-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda en 1,4 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 23 mg (0,06 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3,39 (6H), 3,70 (4H), 3,94 (4H), 6,93 (1H), 7,25 (1H), 7,72 (1H), 7,82 (1H), 8,43 (1H).

Ejemplo 66

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(piperazin-1-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

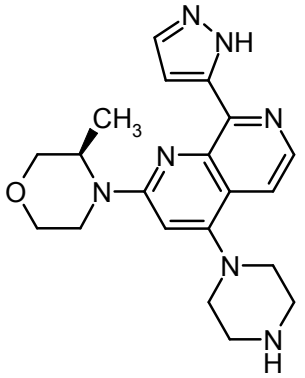
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(piperazin-1-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Bajo argón, una mezcla de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, y 42 mg (0,48 mmol) de piperazina en 0,21 mL de acetonitrilo se agitó a 70°C durante 90 minutos. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar 91 mg de producto crudo que se usó sin purificación adicional.

Paso b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(piperazin-1-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



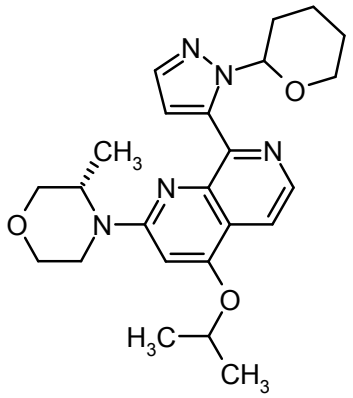
Se agregó 0,30 ml (0,60 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 120 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(piperazin-1-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda en 1,2 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 27 mg (0,07 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,44 (3H), 3,21 (8H), 3,54 (1H), 3,73 (1H), 3,87 (1H), 3,95 (2H), 4,18 (1H), 4,40 (1H), 6,56 (1H), 7,27 (1H), 7,57 (1H), 7,71 (1H), 8,40 (1H).

Ejemplo 67

4-isopropoxi-2-((*S*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

Paso a:

4-isopropoxi-2-((*S*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina

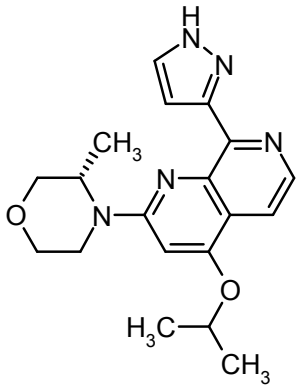


Se agregaron 96 mg (0,69 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 380 mg (0,58 mmol) de 2-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(2-tetrahidropiran-2-ilpirazol-3-il)-1,7-naftiridin-4-ol y 0,12 ml (1,15 mmol) de 2-iodopropano en 20 ml de acetonitrilo. La suspensión se agitó en un recipiente para microondas a 70°C durante 16 h. Bajo presión reducida, la mezcla se concentró hasta secar. El residuo se colocó en 50 ml de agua y se extrajo cuatro veces con 50 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró bajo presión reducida hasta secar. El residuo se sometió a cromatografía [gel de sílice 60 (40 g, 50 µm); acetato de etilo 100%]. Se obtuvieron 139 mg (55% del rendimiento teórico) de 4-isopropoxi-2-((*S*)-3-

metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridina como un sólido color beige. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,30 (3H), 1,48 (m, 1H), 1,49 (6H), 1,56-1,77 (2H), 2,02-2,10 (2H), 2,52 (1H), 3,27 (1H), 3,44 (1H), 3,57 (1H); 3,70-3,82 (2H), 3,93-4,16 (3H), 4,35 (1H), 4,78 (1H), 6,02 (1H), 6,32 (1H); 6,94 (1H), 7,67 (1H), 7,78 (1H), 6,39 (1H). LC-MS (método 1): Rt = 3,75 min; MS (ESI/APCIpos) m/z = 438,3 $[M+H]^+$.

Paso b:

4-isopropoxi-2-((*S*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1*H*-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina

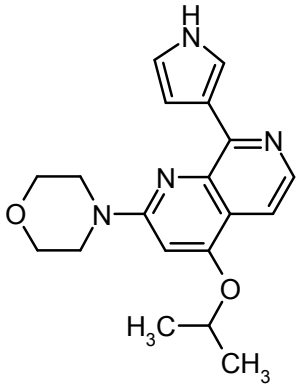


Se disolvieron 127 mg (0,29 mmol) de (3*S*)-4-[4-isopropoxi-8-(2-tetrahidropiran-2-ilpirazol-3-il)-1,7-naftiridin-2-il]-3-metilmorfolina en 10 ml de metanol, se agregó 1,5 ml de ácido clorhídrico 2N (3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego de 1 h, el análisis por LC/MS mostró la eliminación completa del grupo protector. El metanol se

retiró bajo presión reducida. Se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio (pH = 7) al residuo. La fase acuosa se extrajo cinco veces con 10 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró bajo presión reducida hasta secar. Esto dio 89 mg (87% del rendimiento teórico) de 4-isopropoxi-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,7]naftiridina como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,41 (3H), 1,50 (6H), 3,50 (1H), 3,70 (1H), 3,85 (1H), 3,90 (1H), 3,92 (1H), 4,15 (1H), 4,34 (1H), 4,80 (1H), 6,39 (1H), 7,24 (1H), 7,69 (1H), 7,73 (1H), 8,39 (1H), 13,18 (1H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13,4, 21,6, 21,7, 40,8, 48,9, 66,8, 71,0, 71,7, 91,9, 105,7, 114,3, 123,4, 139,9, 140,0, 140,8, 143,2, 143,9, 158,9, 161,0. LC-MS (método 1): Rt = 2,90 min; MS (ESI/APCIpos) m/z = 354,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 68

2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)-8-(1H-pirrol-3-il)-1,7-naftiridina



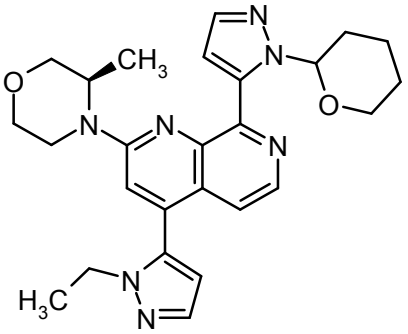
Bajo argón, se agregaron 13 mg (0,016 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) a una mezcla de 50 mg (0,16 mmol) de 8-cloro-2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-iloxi)-1,7-naftiridina y 34 mg (0,18 mmol) de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol en 1,5 mL de acetonitrilo y 1,5 mL de solución acuosa de carbonato de potasio 2M. La mezcla se agitó a 130 °C en un horno de microondas durante 10 minutos. Luego de enfriar, se agregó DCM y la mezcla se filtró usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante separación por HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,38 (6H), 3,67 (4H), 3,78 (4H), 5,02 (1H), 6,78 (2H), 6,98 (1H), 7,44 (1H), 8,07 (1H), 8,17 (1H), 10,94 (1H).

Ejemplo 69

4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

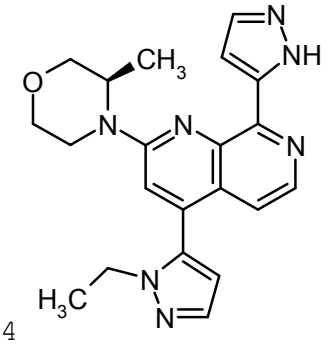


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53 mg (0,38 mmol) de ácido (1-etil-1H-pirazol-5-il)borónico, 15 mg (0,02 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2 mL de MeCN y 1 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 min en un reactor de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto crudo que

se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



4

Una solución de 104 mg de 4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 2 ml de metanol y 0,2 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 11 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,22 (3H), 1,30 (3H), 3,35 - 3,40 (1H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 3,99 (2H), 4,03 - 4,09 (1H), 4,23 (1H), 4,64 (1H), 6,55 (1H), 7,19 (1H), 7,44 (1H), 7,58 (1H), 7,65

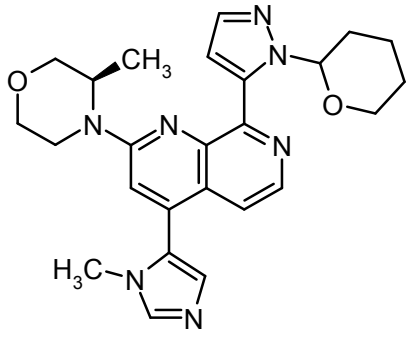
(1H), 7,70 (1H), 8,35 (1H), 13,45 (1H).

Ejemplo 70

4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

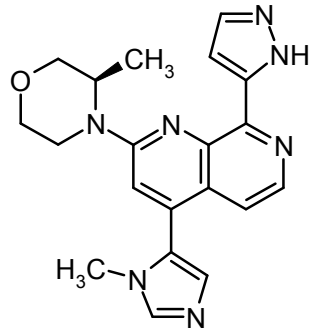


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 79 mg (0,38 mmol) de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol, 15 mg (0,02 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2 mL de MeCN y 1 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 min en un reactor de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción

se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 99 mg de 4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 2 ml de metanol y 0,2 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para

dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

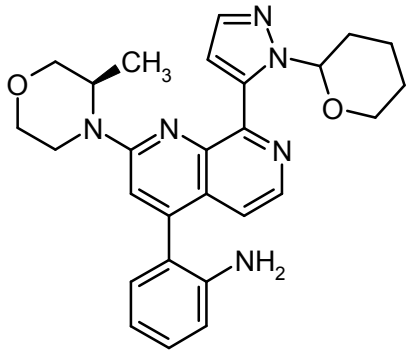
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,30 (3H), 3,50 - 3,65 (4H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,06 (1H), 4,23 (1H), 4,54 - 4,71 (1H), 7,24 (1H), 7,43 (2H), 7,51 (1H), 7,65 (1H), 7,93 (1H), 8,36 (1H), 13,43 (1H).

Ejemplo 71

2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina

Paso a:

2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina

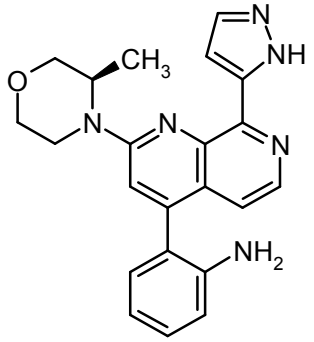


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 52 mg (0,38 mmol) de ácido (2-aminofenil)borónico, 15 mg (0,02 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl_2) y 247 mg

(0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 h. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-



1,7-naftiridin-4-il]anilina

Una solución de 163 mg de 2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina cruda del paso a en 7,8 ml de metanol y 0,35 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 2 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas

se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 17 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

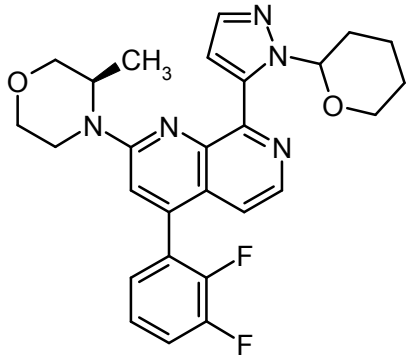
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,31 (3H), 3,45 - 3,64 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 3,91 - 4,12 (1H), 4,21 (1H), 4,61 (1H), 4,84 (2H), 6,70 (1H), 6,82 (1H), 7,02 (1H), 7,08 - 7,27 (2H), 7,35 (1H), 7,44 (1H), 7,64 (1H), 8,28 (1H), 13,28 (1H).

Ejemplo 72

4-(2,3-difluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(2,3-difluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

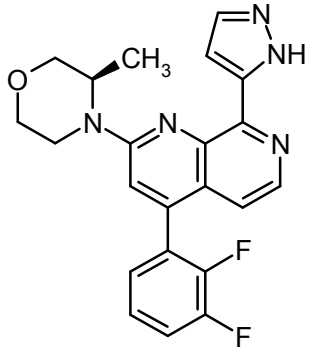


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-

1,7-naftiridin-4-ilo, 60 mg (0,38 mmol) de ácido (2,3-difluorofenil)borónico, 15 mg (0,02 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 h. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(2,3-difluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-



(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Una solución de 133 mg de 4-(2,3-difluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 6,1 ml de metanol y 0,27 ml de ácido clorhídrico 2N

se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 2 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 20 mg (0,05 mmol) del producto deseado.

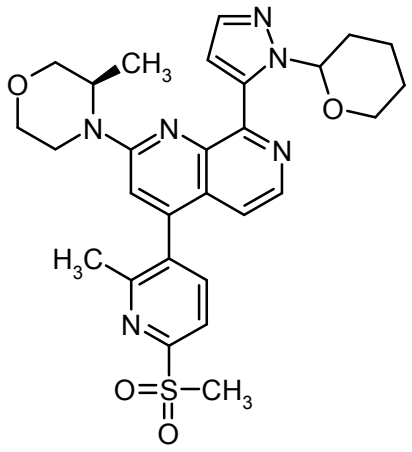
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,31 (3H), 3,39 (1H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,23 (1H), 4,64 (1H), 7,22 (1H), 7,35 - 7,52 (3H), 7,52 - 7,75 (4H), 8,33 (1H), 13,09 (1H).

Ejemplo 73

4-[2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

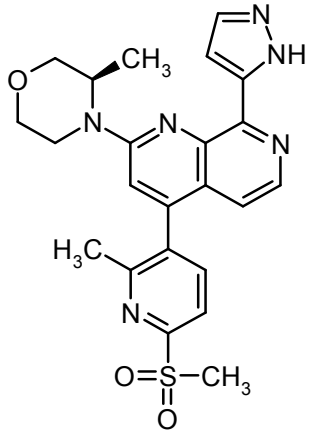
4-[2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 84 mg (0,28 mmol) de 2-metil-6-(metilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 12 mg (0,014 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 185 mg (0,57 mmol) de carbonato de cesio en 1,0 ml de dioxano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 h. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-[2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 152 mg de 4-[2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 1,3 ml de metanol y 0,3 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 2 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 36 mg (0,08 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,29 (3H), 2,36 (3H), 3,33 - 3,44 (4H), 3,46 - 3,63 (1H), 3,66 - 3,76

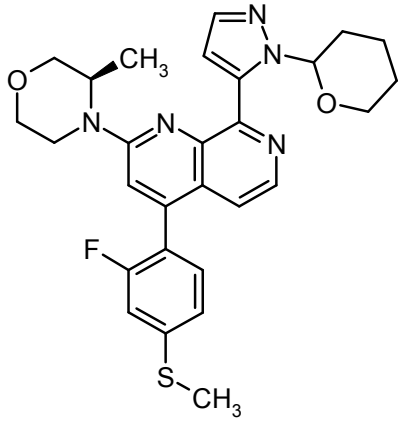
(1H), 3,76 - 3,88 (1H), 4,04 (1H), 4,21 (1H), 4,55 - 4,64 (1H), 6,99 (1H), 7,43 (1H), 7,51 - 7,61 (1H), 7,64 (1H), 7,97 - 8,15 (2H), 8,29 (1H), 13,41 (1H).

Ejemplo 74

4-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[2-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



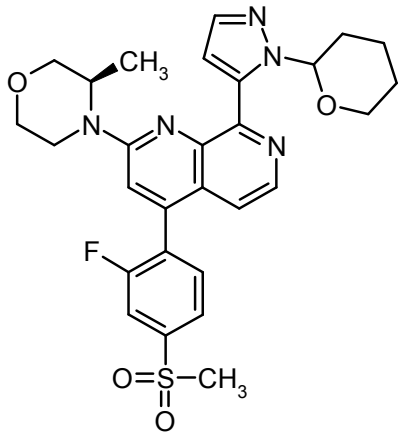
Una suspensión de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 106 mg (0,57 mmol) de ácido [2-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]borónico, 23 mg (0,028 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 371 mg (1,14 mmol)

de carbonato de cesio en 2,0 ml de dioxano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 150 min. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gradiente: Hex/EtOAc 9/1 hasta EtOAc 100%) para dar 96 mg (0,18 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,21 (3H), 1,35 - 1,56 (3H), 1,87 - 2,08 (2H), 2,29 - 2,43 (1H), 2,58 (3H), 3,08 - 3,26 (2H), 3,39 - 3,58 (1H), 3,58 - 3,66 (1H), 3,66 - 3,79 (2H), 3,95 (1H), 4,16 (1H), 4,47 - 4,58 (1H), 6,10 (1H), 6,94 (1H), 7,23 (1H), 7,26 - 7,32 (1H), 7,35 (1H), 7,43 (1H), 7,48 (1H), 7,62 (1H), 8,34 (1H).

Paso b:

4-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

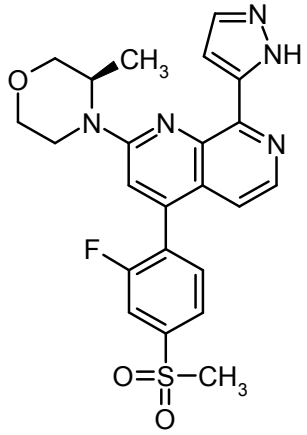


Se agregaron 2,7 mg (0,009 mmol) de TPAP y 20,7 mg (0,18 mmol) de N-óxido de 4-metilmorfolina a una solución agitada de 92 mg (0,18 mmol) de 4-[2-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en 2 mL de DCM y 2 mL de MeCN a 0°. Después de 4 h, se agregaron otros 2,7 mg (0,009 mmol) de TPAP y se retiró el baño de hielo. Después de 14 h a temperatura ambiente, se agregaron otros 2,7 mg (0,009 mmol) de TPAP y 20,7 mg (0,18 mmol) de N-óxido de 4-metilmorfolina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h a temperatura ambiente, se agregaron otros 2,7 mg (0,009 mmol) de TPAP y 20,7 mg (0,18 mmol) de N-óxido de 4-metilmorfolina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 16h a temperatura ambiente, se agregaron otros 2,7 mg (0,009 mmol) de TPAP y 20,7 mg (0,18 mmol) de N-óxido de 4-metilmorfolina y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente. La reacción se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso c:

4-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 134 mg de 4-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso b en 5,4 ml de metanol y 0,25 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 23 mg

(0,05 mmol) del producto deseado.

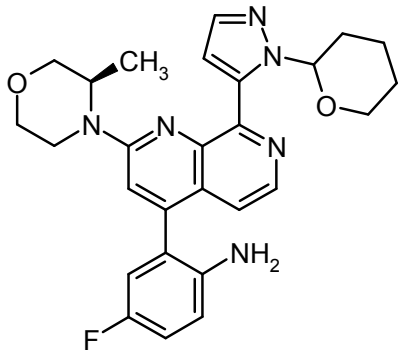
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,30 (3H), 3,33 - 3,42 (4H), 3,50 - 3,61 (1H), 3,66 - 3,76 (1H), 3,81 (1H), 3,95 - 4,09 (1H), 4,21 (1H), 4,54 - 4,71 (1H), 7,15 (1H), 7,42 (1H), 7,56 - 7,70 (2H), 7,87 (1H), 7,98 (1H), 8,03 (1H), 8,31 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 75

4-fluoro-2-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina

Paso a:

4-fluoro-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina

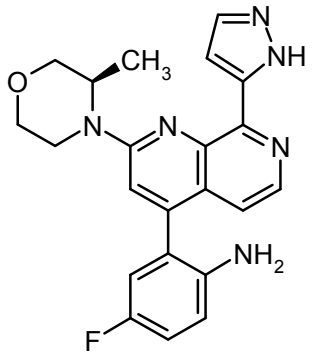


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 58 mg (0,38 mmol) de ácido (2-amino-5-fluorofenil)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de MeCN y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-fluoro-2-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina



Una solución de 59 mg de 4-fluoro-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina cruda del paso a en 3,0 ml de metanol y 0,12 ml de ácido

clorhídrico 2N se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 22 mg (0,05 mmol) del producto deseado.

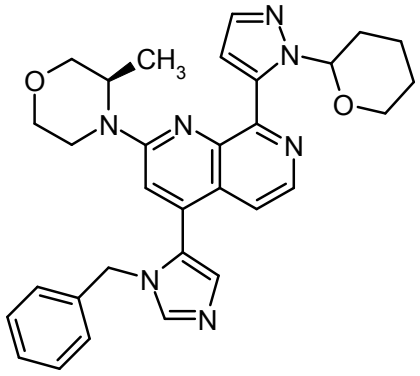
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,57 (1H), 3,65 - 3,76 (1H), 3,76 - 3,88 (1H), 4,05 (1H), 4,22 (1H), 4,62 (1H), 4,74 (2H), 6,81 (1H), 6,94 (1H), 7,07 (1H), 7,14 (1H), 7,39 (1H), 7,44 (1H), 7,59 - 7,73 (m, 1H), 8,29 (1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 76

4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

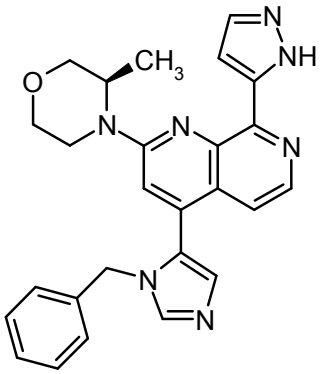


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53 mg (0,19 mmol) de 1-bencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 90 minutos. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-

4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 170 mg de 4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 3,0 ml de metanol y 0,32 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

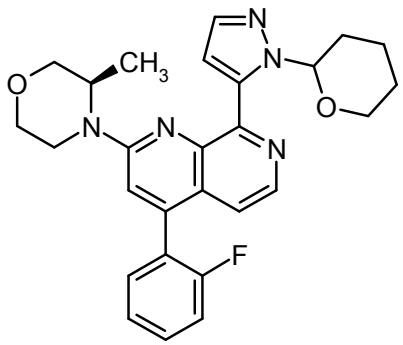
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,17 (3H), 3,22 (1H), 3,51 (1H), 3,65 (1H), 3,76 (1H), 3,90 - 4,07 (2H), 4,32 (1H), 5,24 (2H), 6,86 (2H), 7,11 - 7,24 (4H), 7,26 (1H), 7,34 (1H), 7,38 (1H), 7,63 (1H), 8,13 (1H), 8,29 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 77

4-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

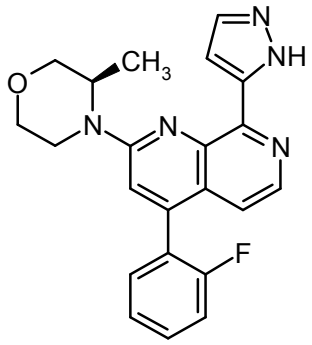


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53 mg (0,38 mmol) de ácido (2-fluorofenil)borónico, 15 mg (0,02 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 h. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró

para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 126 mg de 4-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina del paso a en 6 ml de metanol y 0,27 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 2 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 16 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,31 (3H), 3,39 (1H), 3,58 (1H), 3,64 - 3,77 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,23 (1H), 4,65 (1H), 7,15 (1H), 7,39 - 7,69

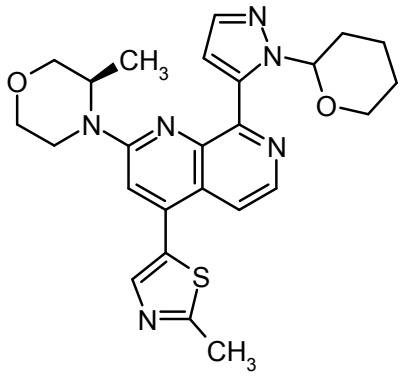
(7H), 8,32 (1H), 13,33 (1H).

Ejemplo 78

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

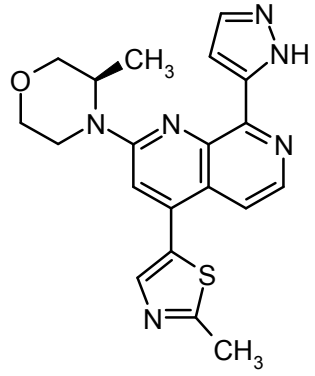


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 85 mg (0,38 mmol) de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 105 mg (0,76 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de MeCN y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un

reactor de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 183 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 1,8 ml de metanol y 0,44 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y

luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 14 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

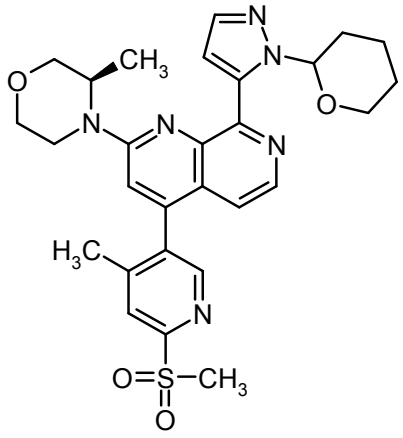
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 2,79 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,21 (1H), 4,56 - 4,71 (1H), 7,40 (1H), 7,55 (1H), 7,65 (1H), 7,73 (1H), 8,07 (1H), 8,39 (1H), 13,41 (1H).

Ejemplo 79

4-[4-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[4-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

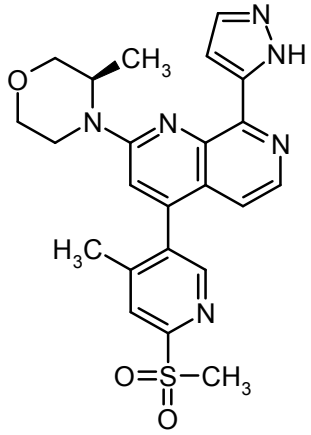


Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-

1,7-naftiridin-4-ilo, 84 mg (0,28 mmol) de 4-metil-2-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 11 mg (0,014 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 185 mg (0,56 mmol) de carbonato de cesio en 1,0 ml de dioxano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 h. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-[4-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 152 mg de 4-[4-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina del paso a en 1,3 ml de metanol y 0,32 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 2 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 33 mg (0,07 mmol) del producto deseado.

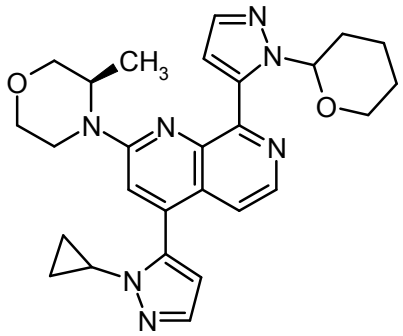
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,30 (3H), 2,23 (3H), 3,35 (4H), 3,57 (1H), 3,65 - 3,76 (1H), 3,76 - 3,89 (1H), 4,04 (1H), 4,14 - 4,32 (1H), 4,60 (1H), 6,98 (1H), 7,43 (1H), 7,57 (1H), 7,64 (1H), 8,17 (1H), 8,28 (1H), 8,68 (1H), 13,41(1H).

Ejemplo 80

4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

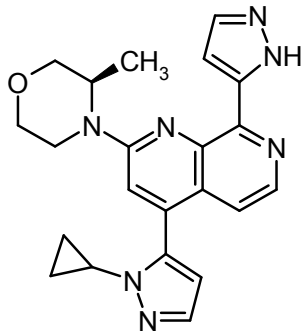
4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 57 mg (0,38 mmol) de ácido (1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 1 h. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 96 mg de 4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 5,0 ml de metanol y 0,20 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 2 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 6 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,74 - 0,83 (2H), 0,91 - 1,02 (2H), 1,30 (3H), 3,39 (1H), 3,52 - 3,64 (2H), 3,73 (1H), 3,83 (1H), 4,06 (1H), 4,23 (1H), 4,60 - 4,71 (1H), 6,59 (1H), 7,28 (1H), 7,43 (1H), 7,53 - 7,79 (3H), 8,36 (1H), 13,01 (1H).

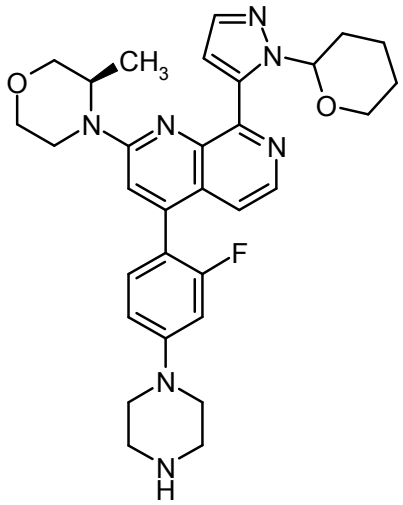
Ejemplo 81

4-[2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-

metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

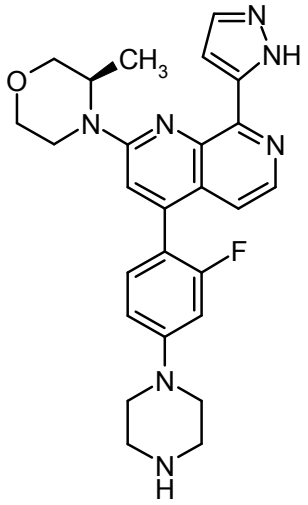


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 85 mg (0,38 mmol) de ácido [2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil]borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de MeCN y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Luego de enfriar la mezcla de

reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-[2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 106 mg de 4-[2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 3,0 ml de metanol y 0,38 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases

orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 20 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

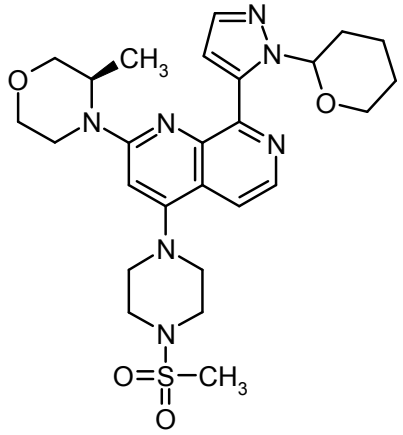
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,29 (3H), 2,78 - 3,01 (m, 4H), 3,20 - 3,43 (m, 5H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,04 (1H), 4,20 (1H), 4,62 (1H), 6,81 - 7,03 (2H), 7,25 (1H), 7,30 - 7,49 (3H), 7,65 (1H), 8,25 (1H), 8,32 (1H).

Ejemplo 82

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

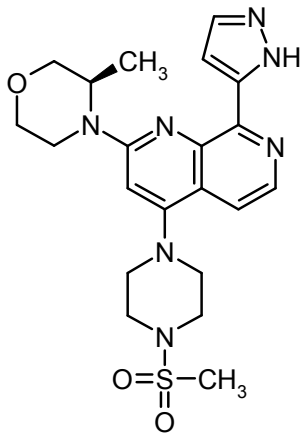
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 159 mg (0,97 mmol) de 1-(metilsulfonil)piperazina en 0,42 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 8 h bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 267 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-

naftiridina cruda del paso a en 2,3 ml de metanol y 0,57 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo / THF (1:1) (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 55 mg (0,12 mmol) del producto deseado.

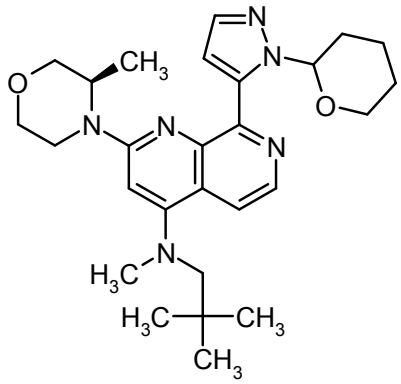
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,27 (3H), 3,00 (3H), 3,18 - 3,31 (5H), 3,38 - 3,49 (4H), 3,55 (1H), 3,70 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,13 (1H), 4,53 - 4,64 (1H), 6,84 (1H), 7,35 (1H), 7,53 - 7,71 (2H), 8,33 (1H), 13,21 (1H).

Ejemplo 83

N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina

Paso a:

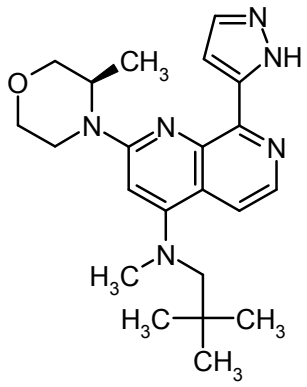
N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-amina



Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 98 mg (0,97 mmol) de N,2,2-trimetilpropan-1-amina en 0,42 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 7 h bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina



Una solución de 205 mg de N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-amina cruda del paso a en 2,0 ml de metanol y 0,50 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo / THF (1:1) (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 47 mg (0,12 mmol) del producto deseado.

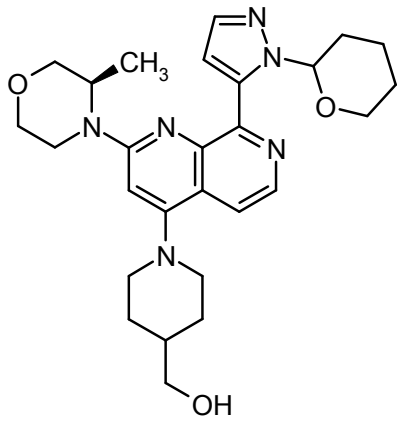
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,90 (9H), 1,23 (3H), 3,09 (3H), 3,16 - 3,31 (2H), 3,36 - 3,42 (1H), 3,56 (1H), 3,63 - 3,78 (1H), 3,82 (1H), 3,92 - 4,18 (2H), 4,49 - 4,61 (1H), 6,99 (1H), 7,34 (1H), 7,60 (1H), 7,73 (1H), 8,30 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 84

(1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piperidin-4-il)metanol

Paso a:

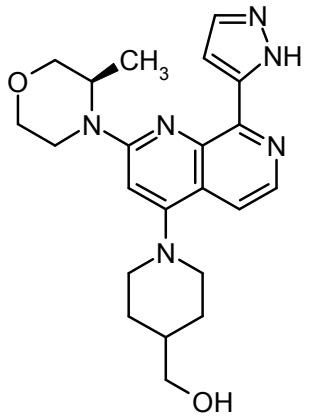
(1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piperidin-4-il)metanol



Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 111 mg (0,97 mmol) piperidin-4-ilmetanol en 0,42 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 3 h bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

(1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piperidin-4-il)metanol



Una solución de 345 mg de (1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piperidin-4-il)metanol crudo del paso a en 3,2 ml de metanol y 0,81 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo / THF (1:1) (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 37 mg (0,09 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,26 (3H), 1,38 - 1,55 (2H), 1,55 - 1,71 (1H), 1,76 - 1,96 (2H), 2,71 - 2,93 (2H), 3,22 - 3,31 (1H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 -

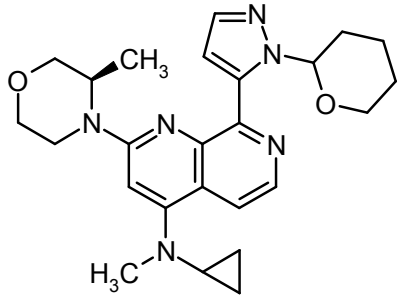
3,61 (3H), 3,70 (1H), 3,82 (1H), 4,03 (1H), 4,11 (1H), 4,51 - 4,62 (2H), 6,74 (1H), 7,34 (1H), 7,56 (1H), 7,61 (1H), 8,31 (1H), 13,33 (1H).

Ejemplo 85

N-ciclopropil-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina

Paso a:

N-ciclopropil-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-amina

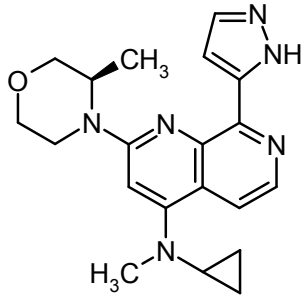


Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 69 mg (0,97 mmol) de N-metilciclopropanamina en 0,42 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 7 h bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se

usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

N-ciclopropil-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina



Una solución de 188 mg de N-ciclopropil-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-amina cruda del paso a en 1,9 ml de metanol y 0,48 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo / THF (1:1) (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 45 mg (0,12 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,34 - 0,56 (2H), 0,75 - 0,89 (2H), 1,27 (3H), 2,78 - 2,89 (1H), 3,08 (3H), 3,23 - 3,32 (1H), 3,56 (1H), 3,66 - 3,76 (1H),

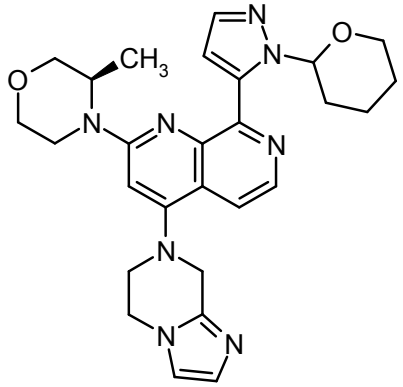
3,83 (1H), 3,99 - 4,14 (2H), 4,46 - 4,58 (1H), 6,86 (1H), 7,33 (1H), 7,60 (1H), 7,65 (1H), 8,25 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 86

4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

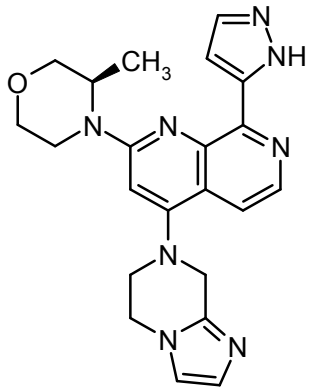


Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 119 mg (0,97 mmol) de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina en 0,42 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 48 h bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro

de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 106 mg de 4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 5,0 ml de metanol y 0,21 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo / THF (1:1) (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa

(autopurificador: condiciones básicas) para dar 6 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

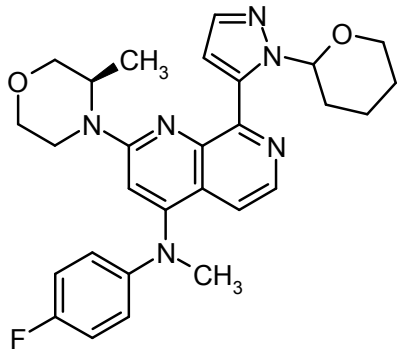
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,28 (3H), 3,55 (1H), 3,61 - 3,75 (3H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,19 (1H), 4,25 - 4,36 (2H), 4,41 - 4,52 (2H), 4,62 (1H), 6,91 (1H), 6,96 (1H), 7,22 (1H), 7,36 (1H), 7,62 (1H), 7,68 (1H), 8,33 (1H), 13,38 (1H).

Ejemplo 87

N-(4-fluorofenil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina

Paso a:

N-(4-fluorofenil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-amina

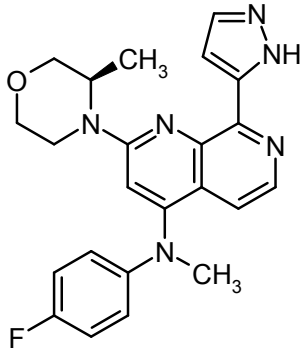


Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 121 mg (0,97 mmol) de 4-fluoro-

N-metilanilina en 0,42 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 3 h bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

N-(4-fluorofenil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina



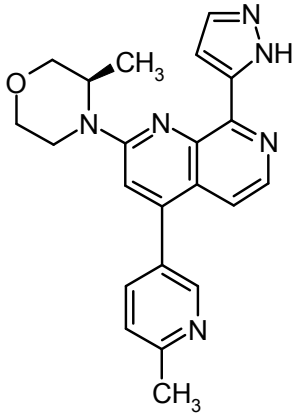
Una solución de 273 mg de N-(4-fluorofenil)-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-amina cruda del paso a en 2,5 ml de metanol y 0,63 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo / THF (1:1) (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro

Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 54 mg (0,13 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 3,45 (3H), 3,58 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,16 (1H), 4,54 - 4,66 (1H), 6,95 - 7,02 (2H), 7,03 - 7,15 (4H), 7,36 (1H), 7,62 (1H), 8,08 (1H), 13,26 (1H).

Ejemplo 88

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(6-metilpiridin-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



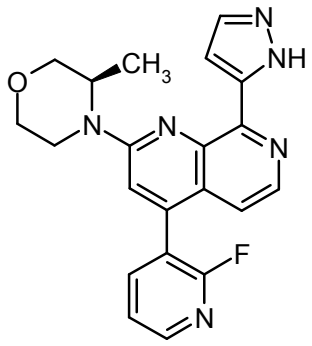
El Intermediario-10 (0,10 g, 0,19 mmol) se disolvió en dioxano (1 ml). Se agregó ácido 2-metil-5-piridinilborónico (52 mg, 0,38 mmol) en una porción y luego se agregó carbonato de cesio (0,25 g, 0,76 mmol) y complejo $PdCl_2$(dppf) con diclorometano (31 mg, 0,038 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo sellado a 110°C. La reacción luego se enfrió a

temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en diclorometano y se agregó ácido clorhídrico 3N. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se detuvo con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con 53% de rendimiento (39 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 3,56 (t, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,61 - 4,71 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 13,43 (s, 1H).

Ejemplo 89

4-(2-fluoropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

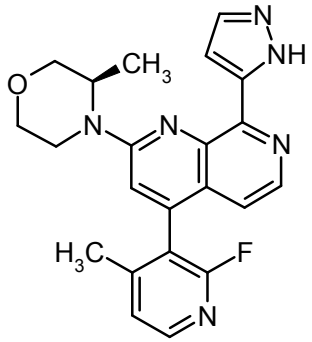


El Intermediario-10 (0,25 g, 0,47 mmol) se disolvió en dioxano (2,5 ml). Se agregó ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico (0,20 g, 1,4 mmol) en una porción y luego se agregó carbonato de cesio (0,62 g, 1,90 mmol) y complejo $PdCl_2$(dppf) con diclorometano (77 mg, 0,094 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo sellado a 110°C. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (mezcla de hexano/acetato de etilo/etanol). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en metanol (3 ml) y se agregó ácido clorhídrico 3N (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas temperatura ambiente y luego se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3M. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó bajo presión reducida a 60°C. El compuesto del título se obtuvo con 90% de rendimiento (109 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,29 - 3,41 (m, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 1H), 4,00 - 4,09 (m, 1H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 4,59 - 4,68 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 3H), 8,14 - 8,22 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,44 - 8,48 (m, 1H), 13,43 (br. s, 1H).

Ejemplo 90

4-(2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



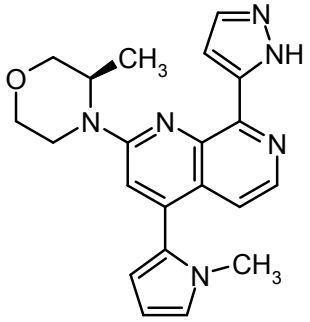
El Intermediario-10 (0,10 g, 0,19 mmol) se disolvió en dioxano (1 ml). Se agregó ácido (2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)borónico (61 mg, 0,38 mmol) en una porción y luego se agregó carbonato de cesio (0,25 g, 0,76 mmol) y complejo $PdCl_2$(dppf) con diclorometano (31 mg, 0,038 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo sellado a 110°C. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las

fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con 47% de rendimiento (36 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 1,47 (dd, 3H), 2,16 (d, 3H), 3,58 (td, 1H), 3,70 - 3,78 (m, 1H), 3,90 – 3,95 (m, 2H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,37 - 4,46 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,32 - 7,35 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,37 (d, 1H).

Ejemplo 91

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



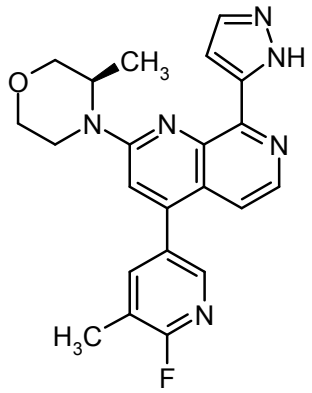
El Intermediario-10 (0,10 g, 0,19 mmol), 1-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol (79 mg, 0,38 mmol), carbonato de potasio acuoso (0,29 ml, 2 M) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (13 mg, 0,019 mmol) se disolvieron en dimetoxietano (5 ml). La mezcla de

reacción se agitó durante 10 minutos a 130°C bajo irradiación de microondas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se secó mediante filtración y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con 53% de rendimiento (39 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 4H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 1H), 4,00 - 4,09 (m, 1H), 4,18 - 4,26 (m, 1H), 4,59 - 4,68 (m, 1H), 6,22 - 6,28 (m, 1H), 6,35 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H).

Ejemplo 92

4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



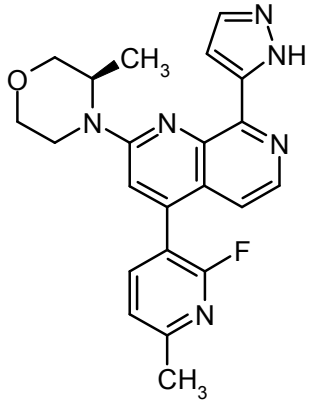
El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol) se disolvió en dioxano (3,2 ml). Se agregó ácido (6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)borónico (44 mg, 0,28 mmol) en una porción y luego se agregó carbonato de cesio (0,19 g, 0,59 mmol) y complejo $PdCl_2$(dppf) con diclorometano (11 mg, 0,014 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo sellado a 110°C. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (mezcla de hexano/acetato de etilo). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en metanol (1,5 ml) y se agregó ácido clorhídrico 3N (1,6 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3M. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). El compuesto del

título se obtuvo con 20% de rendimiento (11 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,30 (dd, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,36 - 3,39 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 1H), 4,57 - 4,66 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H).

Ejemplo 93

4-(2-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



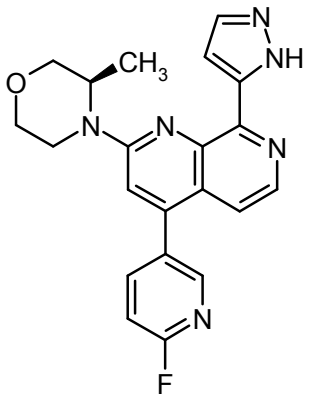
El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol) se disolvió en dioxano (3,2 ml) bajo argón. Se agregó ácido (2-fluoro-6-metilpiridin-3-il)borónico (44 mg, 0,28 mmol) en una porción y luego se agregó carbonato de cesio (0,19 g, 0,59 mmol) y complejo $PdCl_2$(dppf) con diclorometano (11 mg, 0,014 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo sellado a 110°C. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El material

filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (mezcla de hexano/acetato de etilo). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en metanol (1 ml) y se agregó ácido clorhídrico 3N (1 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3M. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). El compuesto del título se obtuvo con 54% de rendimiento (19 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,36 - 3,40 (m, 1H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,79 - 3,86 (m, 1H), 4,00 - 4,07 (m, 1H), 4,17 - 4,24 (m, 1H), 4,58 - 4,66 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H).

Ejemplo 94

4-(6-fluoropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



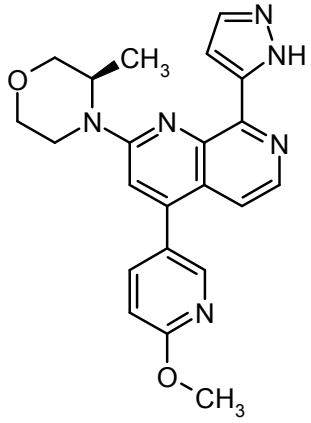
El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol) se disolvió en dioxano (3,2 ml) bajo argón. Se agregó ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (40 mg, 0,28 mmol) en una porción y luego se agregó carbonato de cesio (0,19 g, 0,59 mmol) y complejo $PdCl_2$(dppf) con diclorometano (11 mg, 0,014 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo sellado a 110°C. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (mezcla de hexano/acetato de etilo). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en metanol (1,4 ml) y se agregó ácido clorhídrico 3N (1,4 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3M. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). El compuesto del

título se obtuvo con 10% de rendimiento (5 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,35 - 3,41 (m, 1H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,79 - 3,86 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 1H), 4,62 - 4,71 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,62 - 7,68 (m, 1H), 8,21 - 8,29 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 13,43 (br. s, 1H).

Ejemplo 95

4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



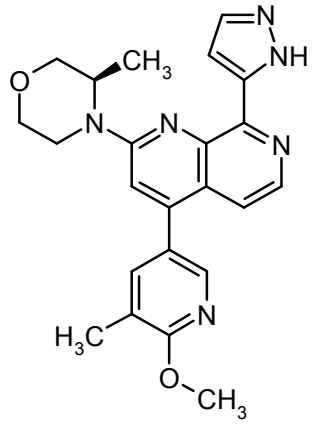
Se disolvió 4-(6-fluoropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina (10 mg, 0,026 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a 50°C. Luego se agregó metóxido de sodio a la mezcla (7,1 mg, 0,13 mmol) y la reacción se agitó durante otras 18 horas a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se

purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico) y el compuesto del título se obtuvo con 59% de rendimiento (6,3 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,50 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,79 - 3,86 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 1H), 4,61 - 4,71 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H).

Ejemplo 96

4-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



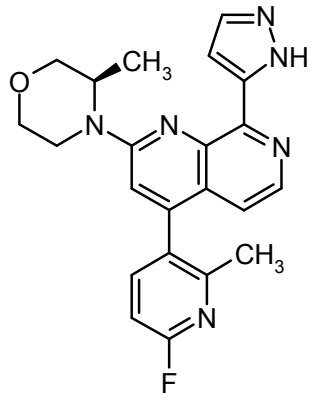
Se disolvió 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina (13 mg, 0,031 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a 50°C. Luego se agregó metóxido de sodio a la mezcla (8,3 mg, 0,16 mmol) y la reacción se agitó durante otras 18 horas a 50°C. Se agregó

metóxido de sodio nuevamente (8,3 mg, 0,16 mmol) y la reacción se agitó durante 24 horas a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico) y el compuesto del título se obtuvo con 93% de rendimiento (12 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,30 (dd, 3H), 2,04 (s, 3H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 3,89 - 3,96 (m, 3H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 4,56 - 4,67 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,00 - 7,06 (m, 1H), 7,39 - 7,47 (m, 2H), 7,64 (br. s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H).

Ejemplo 97

4-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



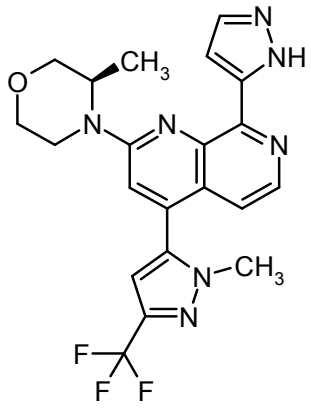
El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol) se disolvió en dioxano (3,2 ml) bajo argón. Se agregó ácido (6-fluoro-

2-metilpiridin-3-il)borónico (44 mg, 0,28 mmol) en una porción y luego se agregó carbonato de cesio (0,19 g, 0,59 mmol) y complejo $PdCl_2$(dppf) con diclorometano (11 mg, 0,014 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo sellado a 110°C. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico) seguida por cromatografía flash en columna (mezcla de hexano/acetato de etilo). El compuesto del título se obtuvo con 68% de rendimiento (41 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (t, 3H), 2,21 (d, 3H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,17 - 4,27 (m, 1H), 4,56 - 4,66 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,44 (br. s., 1H), 7,51 (d, 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,94 (t, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,43 (br. s, 1H).

Ejemplo 98

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



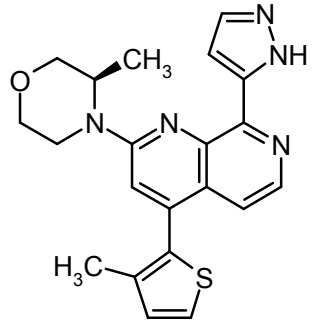
El Intermediario-18 (0,060 g, 0,14 mmol) se disolvió en dioxano (3,3 ml) bajo argón. Se agregó ácido [1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]borónico (56 mg, 0,28 mmol) en una porción y luego se agregó carbonato de cesio (0,19 g, 0,58 mmol) y complejo $PdCl_2$(dppf) con diclorometano (11 mg, 0,014 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo sellado a 110°C. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El material filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash en columna (mezcla de hexano/acetato de etilo) seguida por TLC preparativa (mezcla de hexano/MTBE). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en metanol (1 ml) y se agregó ácido clorhídrico 3N (2 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3M. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó bajo presión reducida a 60°C. El compuesto del título se

obtuvo con 6% de rendimiento (4 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,79 - 3,87 (m, 4H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 1H), 4,59 - 4,68 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,43 (br. s, 1H), 7,65 (br. s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,45 (br. s, 1H).

Ejemplo 99

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metil-2-tienil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



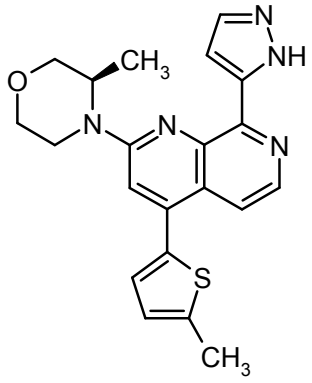
El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol), ácido (3-metiltiofen-2-il)borónico (40 mg, 0,28 mmol), carbonato de potasio acuoso (0,21 ml, 2 M) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) se disolvieron en dimetoxietano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130°C bajo irradiación de microondas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se secó mediante filtración y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de

acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en metanol (2 ml) y se agregó ácido clorhídrico 3M (2 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3M. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó bajo presión reducida a 60°C. El compuesto del título se obtuvo con 66% de rendimiento (38 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 3,99 - 4,08 (m, 1H), 4,15 - 4,25 (m, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,35 (br. s, 1H).

Ejemplo 100

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(5-metil-2-tienil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



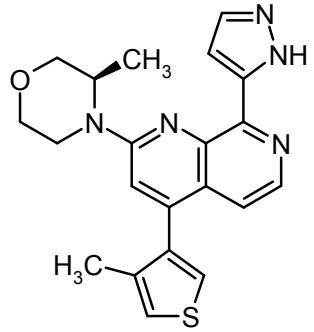
El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol), ácido (5-

metiltiofen-2-il)borónico (40 mg, 0,28 mmol), carbonato de potasio acuoso (0,21 ml, 2 M) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) se disolvieron en dimetoxietano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130°C bajo irradiación de microondas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se secó mediante filtración y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en metanol (2 ml) y se agregó ácido clorhídrico 3M (2 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3M. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó bajo presión reducida a 60°C. El compuesto del título se obtuvo con 67% de rendimiento (39 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,28 (d, 3H), 2,57 (d, 3H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,15 - 4,23 (m, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,34 - 7,45 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 13,40 (br. s, 1H).

Ejemplo 101

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metil-3-tienil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



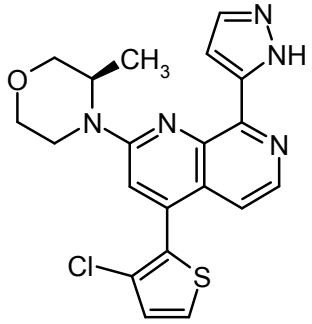
El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol), ácido (4-metiltiofen-3-il)borónico (40 mg, 0,28 mmol), carbonato de potasio acuoso (0,21 ml, 2 M) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) se disolvieron en dimetoxietano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130°C bajo irradiación de microondas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se secó mediante filtración y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en diclorometano (2 ml) y se agregó ácido clorhídrico 3M (2 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3M y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión

reducida. El compuesto del título se obtuvo con 76% de rendimiento (45 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,03 (d, 3H), 3,33 (s, 1H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,77 - 3,84 (m, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 4,57 - 4,67 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 13,40 (br. s, 1H).

Ejemplo 102

4-(3-cloro-2-tienil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



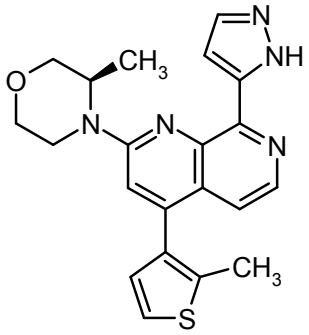
El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol), ácido (3-clorotiofen-2-il)borónico (46 mg, 0,28 mmol), carbonato de potasio acuoso (0,21 ml, 2 M) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) se disolvieron en dimetoxietano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130°C bajo irradiación de microondas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se secó mediante filtración y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó

mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/hidróxido de amonio). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en metanol (2 ml) y se agregó ácido clorhídrico 3M (2 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se basificó con una solución de hidróxido de sodio 3M. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó bajo presión reducida a 60°C. El compuesto del título se obtuvo con 4% de rendimiento (2 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,34 - 3,39 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 3,99 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H).

Ejemplo 103

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(2-metil-3-tienil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



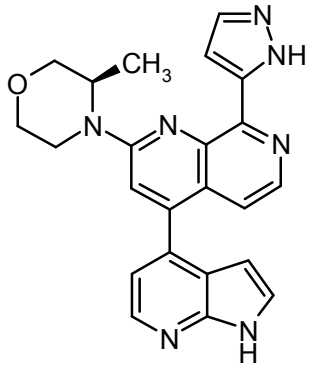
El Intermediario-10 (0,10 g, 0,19 mmol), pinacoléster de ácido 2-metiltiofen-3-borónico (85 mg, 0,38 mmol),

carbonato de potasio acuoso (0,28 ml, 2 M) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (13 mg, 0,019 mmol) se disolvieron en dimetoxietano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130°C bajo irradiación de microondas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se secó mediante filtración y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en metanol (2 ml) y se agregó ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se basificó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con 48% de rendimiento (37 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,28 (d, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,34 - 3,38 (m, 1H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,66 - 3,75 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 1H), 4,57 - 4,66 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,63 (br. s., 1H), 8,31 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H).

Ejemplo 104

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,7-naftiridina



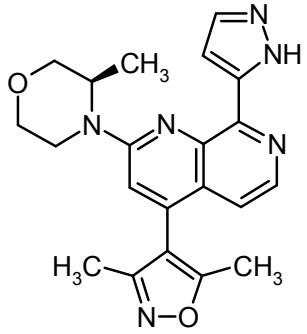
El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1h-pirrolo[2,3-b]piridina (69 mg, 0,28 mmol), carbonato de potasio acuoso (0,21 ml, 2 M) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) se disolvieron en dimetoxietano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130°C bajo irradiación de microondas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en metanol (2 ml) y se agregó ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml). La reacción se

agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se basificó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con 71% de rendimiento (43 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,31 (d, 3H), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 3,57 (t, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 6,13 - 6,18 (m, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,63 - 7,67 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 11,96 (br. s, 1H), 13,44 (br. s, 1H).

Ejemplo 105

4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



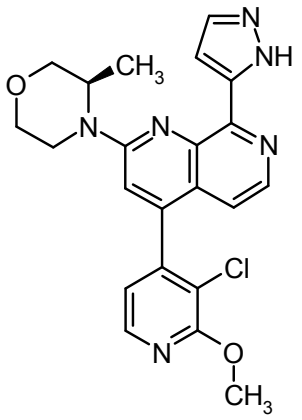
El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol), ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (40 mg, 0,28 mmol), carbonato de potasio acuoso (0,21 ml, 2 M) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) se disolvieron en

dimetoxietano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130°C bajo irradiación de microondas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en metanol (2 ml) y se agregó ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se basificó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con 42% de rendimiento (24 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,35 - 3,40 (m, 1H), 3,57 (t, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,43 (br. s, 1H).

Ejemplo 106

4-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



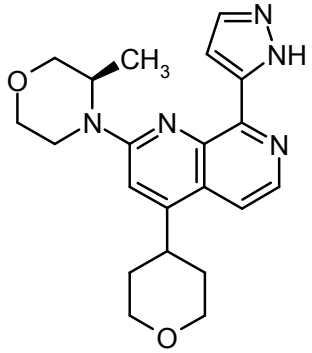
El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol), ácido 3-cloro-2-metoxipiridin-4-borónico (53 mg, 0,28 mmol), carbonato de potasio acuoso (0,21 ml, 2 M) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) se disolvieron en dimetoxietano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130°C bajo irradiación de microondas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en metanol (2 ml) y se agregó ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml). La reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente y luego se basificó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con 22% de

rendimiento (14 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,25 - 1,33 (m, 3H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,74 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 4,04 (s, 4H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 4,55 - 4,64 (m, 1H), 7,01 - 7,06 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 1H), 8,25 - 8,34 (m, 2H), 13,42 (br. s, 1H).

Ejemplo 107

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,7-naftiridina



El Intermediario-18 (0,10 g, 0,22 mmol) y pinacoléster de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (95 mg, 0,43 mmol) se disolvieron en dioxano (5 ml). Se agregaron carbonato de cesio (0,28 g, 0,87 mmol) y complejo $PdCl_2$(dppf) con diclorometano (18 mg, 0,021 mmol) en forma secuencial. La reacción se calentó durante 4 horas en un tubo sellado a 110°C. Se agregó pinacoléster de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (53 mg, 0,22 mmol) y la reacción se agitó durante 48

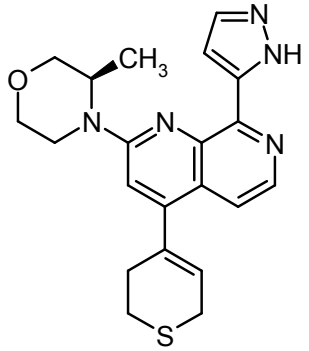
horas a 110°C. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se disolvió en diclorometano (6 ml) y se agregó ácido clorhídrico 1M (1,2 ml). La reacción se agitó durante la noche y se basificó usando una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo (42 mg) se disolvió en metanol (2 ml) y se hidrogenó en un autoclave (10,5 bar) a temperatura ambiente durante 18 horas usando Pd/C al 10% (20 mg). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (mezcla de hexano/acetato de etilo) y el compuesto del título se obtuvo con 10% de rendimiento (11 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): d [ppm]= 1,26 (d, 3H), 1,73 - 1,81 (m, 2H), 1,89 (qd, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,50 - 3,58 (m, 2H), 3,59 - 3,67 (m, 2H), 3,70 - 3,75 (m, 1H), 3,79 - 3,84 (m, 1H), 3,96 - 4,09 (m, 3H), 4,19 (d, 1H), 4,60 - 4,70 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,60

(s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,36 (br. s., 1H).

Ejemplo 108

4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



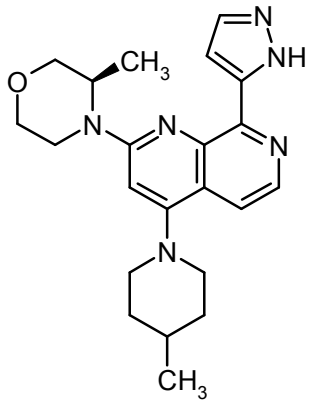
El Intermediario-10 (0,30 g, 0,53 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,25 g, 1,1 mmol), carbonato de potasio acuoso (0,85 ml, 2 M) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (40 mg, 0,056 mmol) se disolvieron en dimetoxietano (12 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130°C bajo irradiación de microondas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se secó mediante filtración y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La fase orgánica

se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con 45% de rendimiento (100 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,27 (d, 3H), 2,56 - 2,62 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 3,26 - 3,32 (m, 1H), 3,36 - 3,40 (m, 2H), 3,55 (td, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,81 (d, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,57 - 4,64 (m, 1H), 6,00 - 6,04 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (br. s., 1H), 7,58 (d, 1H), 7,62 (br. s., 1H), 8,34 (d, 1H), 13,38 (br. s., 1H).

Ejemplo 109

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metilpiperidin-1-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

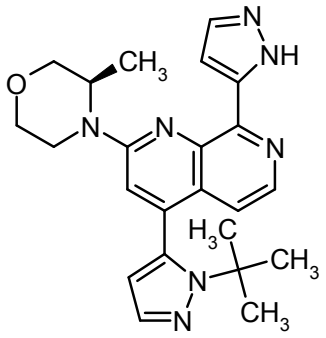


El Intermediario-10 (0,075 g, 0,14 mmol) se disolvió en N-metil-2-pirrolidona (2 ml) y se agregó 4-metilpiperidina (0,061, 51 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución parcialmente saturada

de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,98 (d, 3H), 1,21 (d, 4H), 1,35 - 1,49 (m, 2H), 1,49 - 1,63 (m, 1H), 1,75 (d, 2H), 2,69 - 2,82 (m, 2H), 3,19 - 3,28 (m, 1H), 3,39 - 3,50 (m, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,77 (d, 1H), 4,03 - 4,10 (m, 1H), 4,52 (dd, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 13,31 (br. s., 1H).

Ejemplo 110

4-(1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



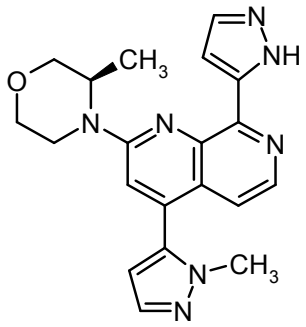
El Intermediario-10 (0,1 g, 0,19 mmol), pinacoléster de ácido 1-tert-butil-1H-pirazol-5-borónico (95 mg, 0,0,38 mmol), carbonato de potasio acuoso (0,81 ml, 2 M) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (13 mg, 0,019 mmol) se disolvieron en dimetoxietano (7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 130°C bajo irradiación de microondas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la

mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se secó mediante filtración y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida, se disolvió en metanol (2 ml) y se agregó ácido clorhídrico concentrado (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se detuvo con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con 18% de rendimiento (15 mg).

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,21 - 1,31 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 3,35 - 3,41 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 3,67 - 3,76 (m, 1H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 4,00 - 4,10 (m, 1H), 4,17 - 4,27 (m, 1H), 4,56 - 4,65 (m, 1H), 6,34 - 6,40 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,59 - 7,68 (m, 3H), 8,30 - 8,35 (m, 1H), 13,44 (br. s, 1H).

Ejemplo 111

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



El Intermediario-10 (0,5 g, 0,95 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (415 mg, 1,9 mmol), carbonato de potasio acuoso (1,4 ml, 2 M) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (67 mg, 0,094 mmol) se disolvieron en dimetoxietano (60 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 130°C bajo irradiación de microondas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de silicio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (mezcla de hexano/acetato de etilo/etanol). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida y se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (5 ml). La mezcla se agitó durante 3h a temperatura ambiente. La mezcla luego se volcó sobre hielo y se basificó usando carbonato ácido de sodio sólido. La suspensión se filtró y el sólido se agitó con etanol a 40°C, se filtró y se secó bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con 78% de rendimiento (0,28 g).

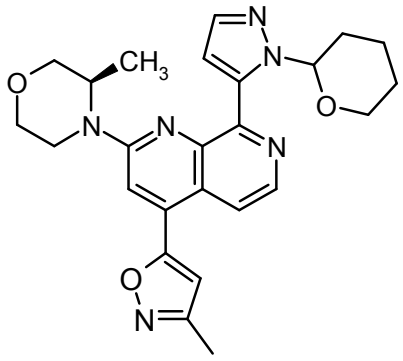
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,30 - 3,40 (m, 1H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,77 (m, 4H), 3,79 - 3,86 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,18 - 4,28 (m, 1H), 4,60 - 4,69 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,63 - 7,69 (m, 2H), 8,35 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H).

Ejemplo 112

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-w1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

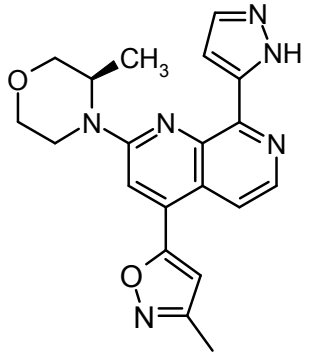


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 79 mg (0,38 mmol) de 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-oxazol, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de MeCN y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 160 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 6,7 ml de metanol y 0,35 ml de ácido

clorhídrico 2N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 4 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

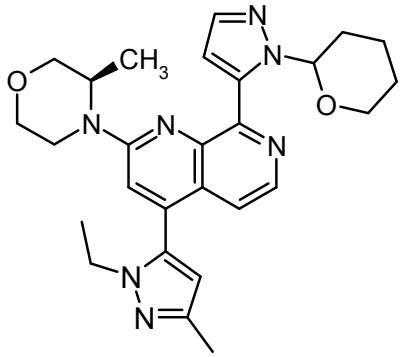
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 2,40 (3H), 3,37 (1H), 3,51-3,64 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,00-4,11 (1H), 4,23 (1H), 4,58-4,72 (1H), 7,22 (1H), 7,36-7,44 (1H), 7,59-7,67 (1H), 7,79 (1H), 7,92 (1H), 8,43 (1H),13,36-13,48 (1H).

Ejemplo 113

4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

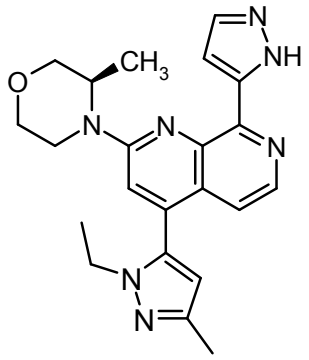
4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 90 mg (0,38 mmol) de 1-etil-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de MeCN y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 127 mg de 4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 2,5 ml de metanol y 0,26 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 18 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,20 (3H), 1,29 (3H), 2,28 (3H), 3,51 - 3,63 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 3,89 (2H), 4,05 (1H), 4,22 (1H), 4,63 (1H), 6,33 (1H), 7,24 (1H), 7,43 (1H), 7,54 (1H), 7,64 (1H), 8,35

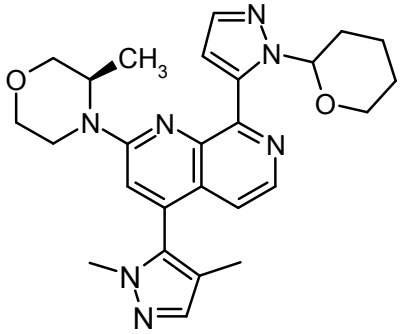
(1H), 13,44 (1H).

Ejemplo 114

4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

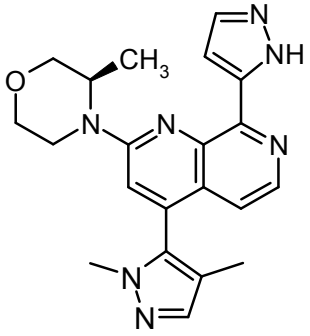


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53 mg (0,38 mmol) de ácido 1(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de MeCN y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Luego de enfriar la mezcla de

reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 102 mg de 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 4,2 ml de metanol y 0,22 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 12 mg

(0,03 mmol) del producto deseado.

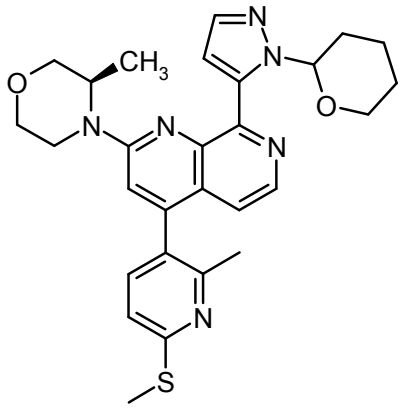
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 1,88 (3H), 3,49 - 3,69 (4H), 3,69 - 3,76 (1H), 3,82 (1H), 4,06 (1H), 4,25 (1H), 4,64 (1H), 7,05 (1H), 7,44 (1H), 7,50 (1H), 7,58 (1H), 7,65 (1H), 8,35 (1H), 13,44 (1H).

Ejemplo 115

4-[2-metil-6-(metilsulfanil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[2-metil-6-(metilsulfanil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

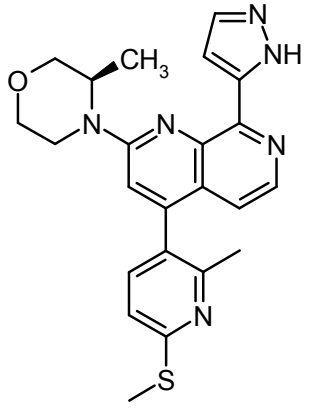


Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 26 mg (0,14 mmol) de ácido [2-metil-6-(metilsulfanil)piridin-3-il]borónico, 11 mg (0,014 mmol) de complejo [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 49 mg (0,36 mmol) de carbonato de potasio en 3,0 ml de MeCN y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-[2-metil-6-(metilsulfanil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 119 mg de 4-[2-metil-6-(metilsulfanil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 5,5 ml de metanol y

0,23 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 15 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

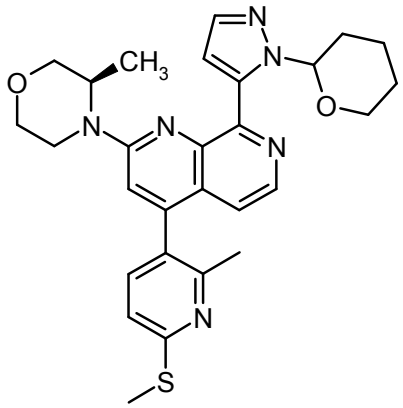
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 2,24 (3H), 2,55 - 2,63 (3H), 3,49 - 3,64 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 3,98 - 4,13 (1H), 4,22 (1H), 4,61 (1H), 7,05 (1H), 7,32 (1H), 7,37 - 7,53 (2H), 7,53 - 7,70 (2H), 8,30 (1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 116

4-[2-metil-6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[2-metil-6-(metilsulfanil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

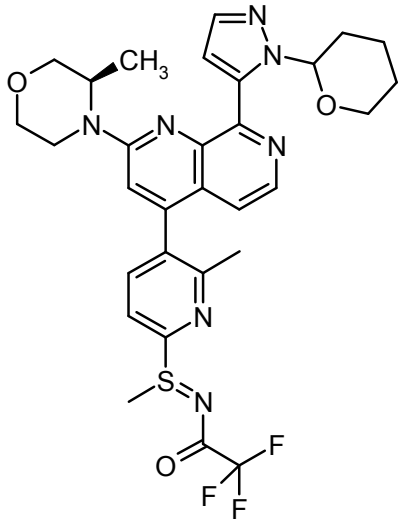


Una suspensión de 250 mg (0,47 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 87 mg (0,47 mmol) de ácido [2-metil-6-(metilsulfanil)piridin-3-il]borónico, 38 mg (0,047 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 164 mg (1,19 mmol) de carbonato de potasio en 10,0 ml de MeCN y 3,3 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde Hex 100% hasta EtOAc 100%) para dar 170 mg (0,33 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,15 - 1,35 (3H), 1,46 (2H), 1,52 - 1,69 (1H), 1,88 - 2,07 (2H), 2,25 (3H), 2,30 - 2,45 (1H), 2,56 - 2,64 (3H), 3,14 - 3,29 (2H), 3,39 - 3,55 (1H), 3,58 - 3,68 (1H), 3,68 - 3,82 (2H), 3,97 (1H), 4,18 (1H), 4,52 (1H), 6,08 - 6,22 (1H), 6,93 - 7,06 (1H), 7,10 (1H), 7,32 (1H), 7,37 - 7,48 (1H), 7,56 - 7,68 (2H), 8,33 (1H).

Paso b:

2,2,2-trifluoro-N-[metil(6-metil-5-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-il)-λ^4-sulfaniliden]acetamida

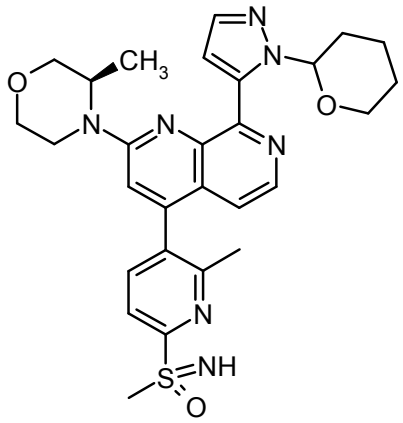


Bajo una atmósfera de argón, una solución de 43 mg (0,38 mmol) de 2,2,2-trifluoroacetamida en 0,20 ml de THF se agregó por goteo a una solución de 24 mg (0,25 mmol) de tert-butóxido de sodio en 0,25 ml de THF, de manera tal que la temperatura de la mezcla se

mantuviera por debajo de 10 °C. Luego, se agregó una solución recién preparada de 47 mg (0,16 mmol) de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en 0,25 ml de THF por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10°C. Luego la mezcla se agitó durante 10 minutos a 10 °C. Finalmente, se agregó una solución de 130 mg (0,25 mmol) de 4-[2-metil-6-(metilsulfanil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina en 0,8 ml de THF por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas a 10 °C y luego a temperatura ambiente durante la noche. El lote se diluyó con 1,0 mL de tolueno bajo enfriamiento y se agregó una solución acuosa de 32 mg (0,25 mmol) de sulfito de sodio en 0,9 mL de agua de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 15 °C. El lote se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio, se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar 28 mg del producto deseado que contenía impurezas minoritarias.

Paso c:

4-[2-metil-6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

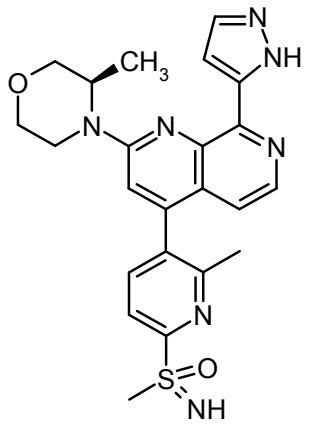


Se disolvieron 28 mg (0,045 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-[metil(6-metil-5-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-il)-λ4-sulfaniliden]acetamida en 0,87 ml de metanol. A esta solución se agregó 0,31 mL de agua. El pH se ajustó a 10,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25%). Se agregaron 23 mg (0,038 mmol) de Oxone® y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregaron otros 23 mg (0,038 mmol) de Oxone®. El pH se ajustó a 10,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25%). El lote se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El lote se

filtró y el material filtrado se ajustó a pH 6-7 por medio de la adición de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1N. La mezcla se diluyó con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de sulfito de sodio (10%), se filtró usando un filtro Whatman, y se concentró para dar 10 mg de producto crudo que se usó sin purificación adicional.

Paso d:

4-[2-metil-6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 10 mg de 4-[2-metil-6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso c en 1,0 ml de metanol y 0,02 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla

de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 2 mg (0,004 mmol) del producto deseado.

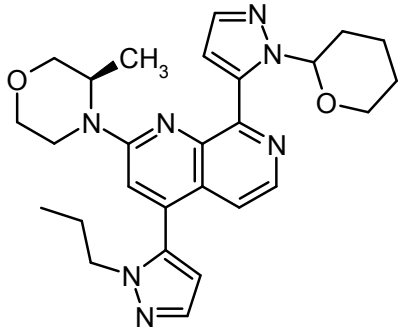
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,23 - 1,40 (3H), 2,22 - 2,41 (3H), 3,25 (3H), 3,38 (1H), 3,46 - 3,65 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,13 - 4,32 (1H), 4,53 (1H), 4,62 (1H), 6,91 - 7,11 (1H), 7,46 (1H), 7,58 (1H), 7,66 (1H), 7,99 - 8,17 (2H), 8,31 (1H).

Ejemplo 117

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-propil-1H-pirazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

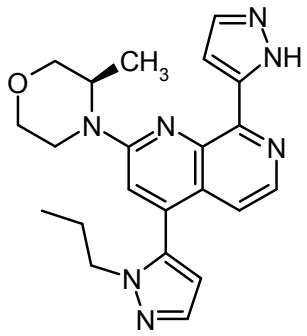
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-propil-1H-pirazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 34 mg (0,14 mmol) de 1-propil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 11 mg (0,014 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 49 mg (0,36 mmol) de carbonato de potasio en 3,0 ml de MeCN y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-propil-1H-pirazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 110 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-propil-1H-pirazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 5,4 ml de metanol y 0,23 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 11 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,64 (3H), 1,29 (3H), 1,63 (2H), 3,34 (1H), 3,59 (1H), 3,73 (1H), 3,82 (1H), 3,89 - 4,02 (2H), 4,02 - 4,12 (1H), 4,23 (1H), 4,63 (1H), 6,55 (1H), 7,21 (1H), 7,44 (1H), 7,57 (1H), 7,60 - 7,74 (2H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

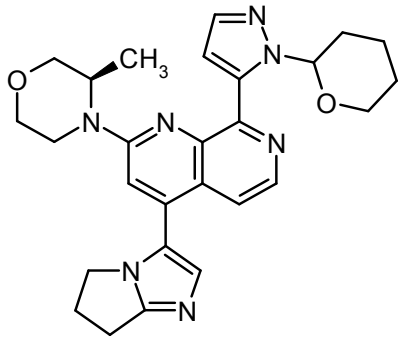
Ejemplo 118

4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-

naftiridina

Paso a:

4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

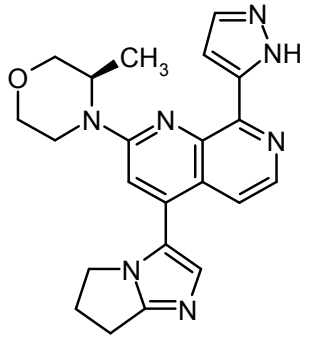


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 57 mg (0,38 mmol) de ácido 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-ilborónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de MeCN y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron

usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 166 mg de 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 3,2 ml de metanol y 0,34 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 1 mg (0,002 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,19 - 1,42 (3H),

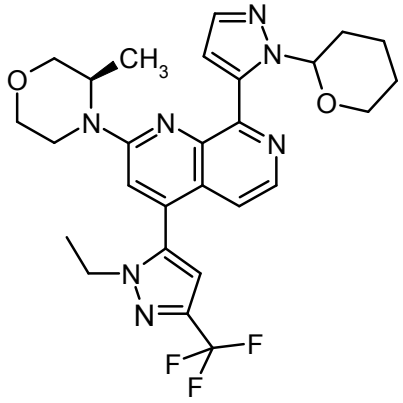
2,54 - 2,71 (2H), 2,81 - 3,00 (2H), 3,58 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 3,97 - 4,15 (3H), 4,21 (1H), 4,63 (1H), 7,29 - 7,51 (3H), 7,64 (1H), 7,78 (1H), 8,37 (1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 119

4-[1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

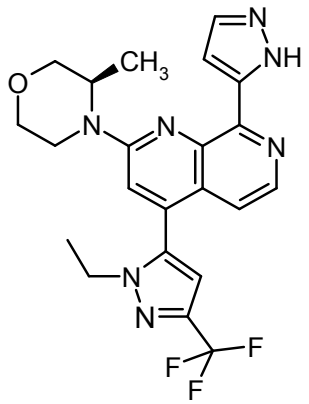


Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 30 mg (0,14 mmol) de ácido [1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]borónico, 11 mg (0,014 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con

diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 49 mg (0,36 mmol) de carbonato de potasio en 3,0 ml de MeCN y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-[1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 118 mg de 4-[1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 5,2 ml de metanol y

0,22 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 1 mg (0,002 mmol) del producto deseado.

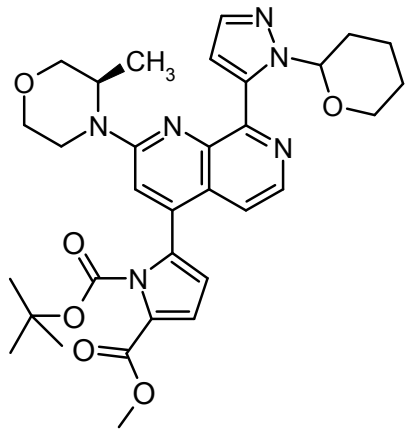
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,11 - 1,38 (6H), 3,36 (1H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,07 (3H), 4,24 (1H), 4,64 (1H), 7,10 (1H), 7,17 (1H), 7,36 - 7,48 (1H), 7,66 (1H), 7,72 (1H), 8,36 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 120

5-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Paso a:

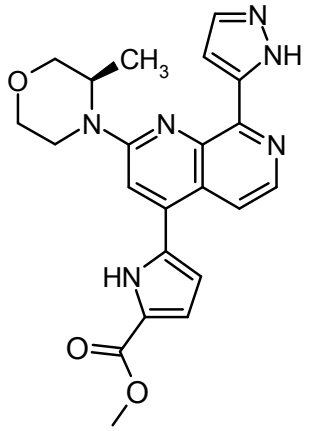
5-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo 2-metilo



Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 38 mg (0,14 mmol) de ácido [1-(tert-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il]borónico, 11 mg (0,014 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 49 mg (0,36 mmol) de carbonato de potasio en 3,0 ml de MeCN y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

5-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo



Una solución de 115 mg de 5-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo 2-metilo crudo del paso a en 5,5 ml de metanol y 0,23 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,32 (3H), 3,36 - 3,44 (1H), 3,52 - 3,65 (1H), 3,72 (1H), 3,78 - 3,93

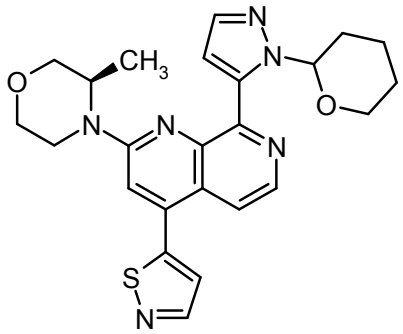
(4H), 3,99 - 4,16 (1H), 4,24 (1H), 4,66 (1H), 6,72 (1H), 7,03 (1H), 7,39 (1H), 7,49 - 7,59 (1H), 7,59 - 7,70 (1H), 7,84 (1H), 8,38 (1H), 12,60 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 121

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,2-tiazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-4-(1,2-tiazol-5-il)-1,7-naftiridina

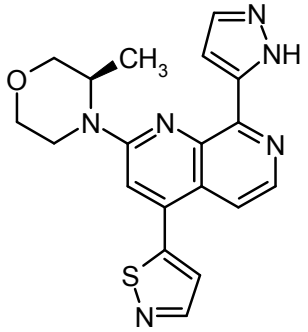


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 80 mg (0,38 mmol) de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-tiazol, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,3 ml de dioxano se

desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,2-tiazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 155 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-4-(1,2-tiazol-5-il)-1,7-naftiridina cruda del paso a en 1,5 ml de metanol y 0,39 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El

residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

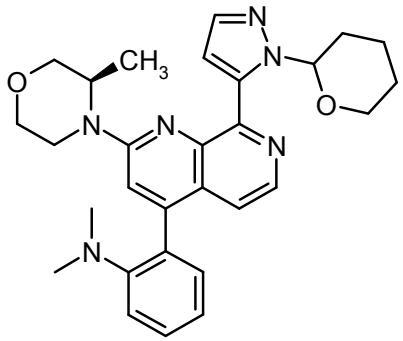
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,40 (1H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,17 - 4,34 (1H), 4,59 - 4,83 (1H), 7,41 (1H), 7,57 - 7,75 (3H), 7,89 (1H), 8,40 (1H), 8,80 (1H), 13,39 (1H).

Ejemplo 122

N,N-dimetil-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina

Paso a:

N,N-dimetil-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina

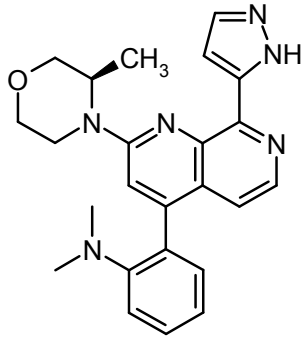


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 63 mg (0,38 mmol) de ácido [2-(dimetilamino)fenil]borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

N,N-dimetil-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina



Una solución de 180 mg de N,N-dimetil-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina cruda del paso a en 1,7 ml de metanol y 0,42 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución

acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 40 mg (0,10 mmol) del producto deseado.

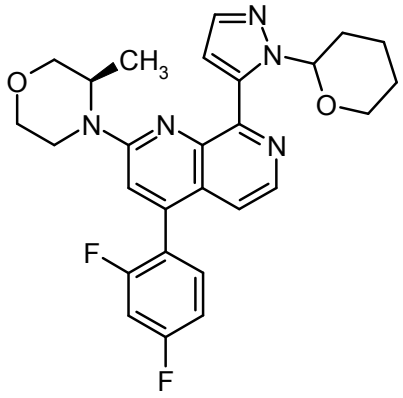
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,28 (3H), 2,45 (6H), 3,60 (1H), 3,70 - 3,78 (1H), 3,78 - 3,86 (1H), 3,97 - 4,12 (1H), 4,21 (1H), 4,59 (1H), 7,03 - 7,19 (2H), 7,19 - 7,29 (2H), 7,36 - 7,54 (3H), 7,64 (1H), 8,25 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 123

4-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

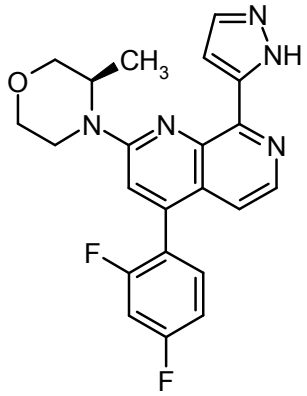


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de

trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 60 mg (0,38 mmol) de ácido (2,4-difluorofenil)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 90 minutos. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 126 mg de 4-(2,4-difluorofenil)-2-

[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 5,7 ml de metanol y 0,26 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 12 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

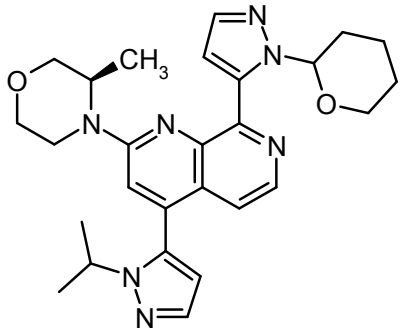
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 3,38 (1H), 3,57 (1H), 3,68 - 3,75 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,22 (1H), 4,64 (1H), 7,17 (1H), 7,31 - 7,38 (1H), 7,42 (1H), 7,49 - 7,58 (2H), 7,60 - 7,70 (2H), 8,32 (1H), 13,18 (1H).

Ejemplo 124

4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

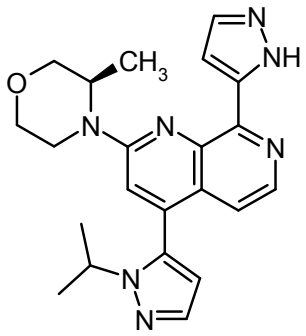
4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 58 mg (0,38 mmol) de ácido (1-isopropil-1H-pirazol-5-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 2,0 ml de dioxano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 60 minutos. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 126 mg de 4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 4,0 ml de metanol y 0,20 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 14 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,32 (9H), 3,59 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,06 (1H), 4,13 - 4,31 (2H), 4,52 - 4,74 (1H), 6,51 (1H), 7,14 (1H), 7,43 (1H), 7,54 (1H), 7,66 (1H), 7,71 (1H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

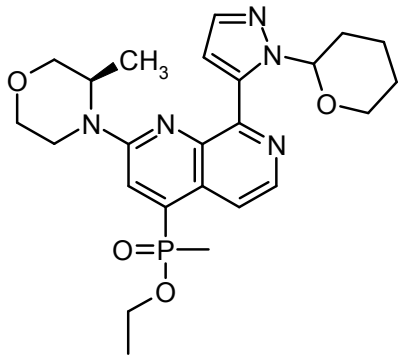
Ejemplo 125

metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-

il)-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo

Paso a:

metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo

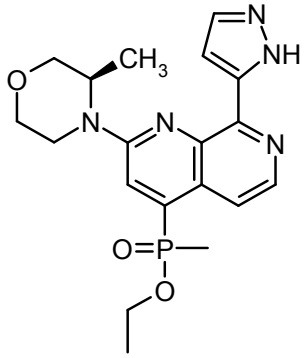


Una mezcla de 250 mg (0,47 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53 mg (0,47 mmol) metilfosfinato de etilo, 2 mg (0,009 mmol) de acetato de paladio(II), 6 mg (0,01 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y 0,11 ml (0,62 mmol) de etildiisopropilamina en 2,1 ml de DMF y 0,24 mL de 1,2-dimetoxietano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego a 110°C durante la noche. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase

acuosa se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo con una mezcla de THF y acetato de etilo (1:1). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo



Una solución de 310 mg de metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo crudo del paso a en 2,9 ml de metanol y 0,75 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se

purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 15 mg de una sal aparente del producto deseado. El material se colocó en 13 ml de acetato de etilo y 2 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar 8 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

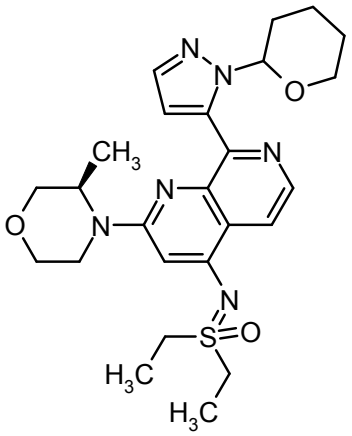
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,18 - 1,28 (3H), 1,28 - 1,37 (3H), 1,81 - 1,97 (3H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,85 (1H), 3,88 - 3,98 (1H), 4,00 - 4,12 (2H), 4,12 - 4,21 (1H), 4,60 (1H), 7,37 (1H), 7,65 (1H), 7,80 (1H), 8,11 (1H), 8,33 - 8,51 (1H), 13,45 (1H).

Ejemplo 126

4-{[dietil(oxido)-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

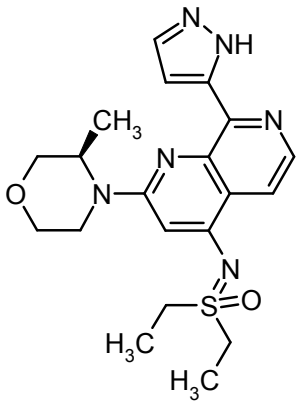
4-{[dietil(oxido)-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Bajo argón, se agregaron 8 mg (0,014 mmol) de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y 7 mg (0,007 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) a una mezcla de 75 mg (0,142 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 22 mg (0,19 mmol) de (S-etilsulfonimidoil)etano y 69 mg (0,21 mmol) de carbonato de cesio en 0,67 mL de tolueno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional.

Paso b:

4-{[dietil(oxido)-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Se agregó 0,14 ml (0,29 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 71 mg de 4-{[dietil(oxido)-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda en 3,2 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 25 mg (0,06 mmol) del producto deseado.

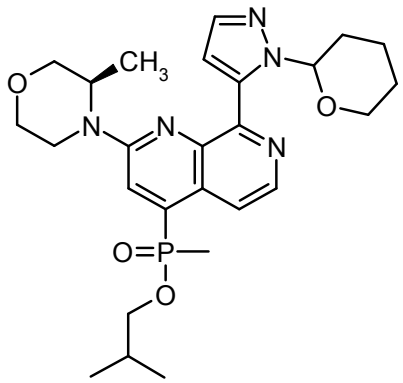
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,25 (3H), 1,29 - 1,40 (6H), 3,20 - 3,31 (1H), 3,48 - 3,67 (5H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 3,94 - 4,14 (2H), 4,39 (1H), 6,84 (s, 1H), 7,34 (1H), 7,60 (1H), 7,88 (1H), 8,29 (1H), 13,35 (1H).

Ejemplo 127

metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de isobutilo

Paso a:

metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de isobutilo

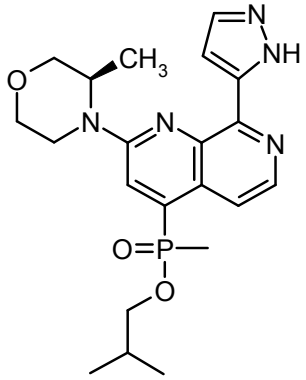


Una mezcla de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 26 mg (0,19 mmol) de isobutiléster de ácido metilfosfónico, 1 mg (0,004 mmol) de acetato de paladio(II), 2 mg (0,004 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y 0,01 ml (0,25 mmol) de etildiisopropilamina en 0,9 ml de DMF y 0,1 mL de 1,2-dimetoxietano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego a 110°C durante la noche. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada

de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo con una mezcla de THF y acetato de etilo (1:1). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de isobutilo



Una solución de 135 mg de metil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de isobutilo crudo del paso a en 1,2 ml de metanol y 0,3 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un

filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 26 mg (0,06 mmol) del producto deseado.

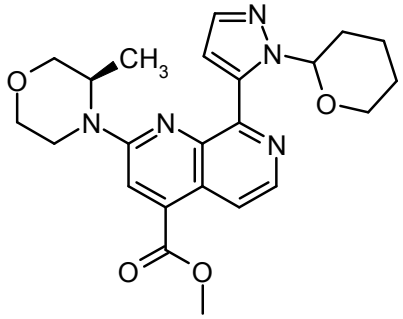
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,88 (6H), 1,31 (3H), 1,90 (3H), 3,30 - 3,45 (1H), 3,52 - 3,64 (2H), 3,72 (1H), 3,76 - 3,91 (2H), 4,07 (1H), 4,11 - 4,27 (2H), 4,47 - 4,71 (1H), 7,37 (1H), 7,64 (1H), 7,79 (1H), 8,10 (1H), 8,44 (1H), 13,41 (1H).

Ejemplo 128

2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}propan-2-ol

Paso a:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo



En un autoclave, una mezcla de 2527 mg (4,79 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 203 mg (0,48 mmol) de 1,3-

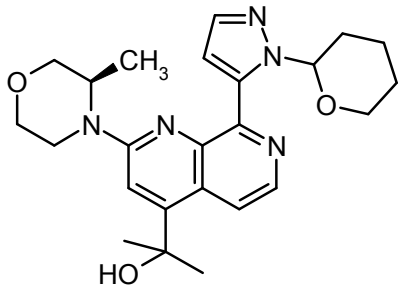
bis(difenilfosfino)propano, 108 mg (0,48 mmol) de acetato de paladio(II) y 1,3 mL de trietilamina (9,6 mmol) en 34 ml de DMF y 18 ml de metanol se purgó con monóxido de carbono a temperatura ambiente. El autoclave se presurizó con monóxido de carbono hasta 16,5 bar y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El autoclave se despresurizó y luego se presurizó con monóxido de carbono hasta 20,9 bar. La mezcla se agitó a 80°C durante 20 horas. El autoclave se despresurizó y luego de enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde Hex 100% hasta EtOAc 100%) para dar 1537 mg (3,51 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,22 (3H), 1,35 - 1,52 (2H), 1,52 - 1,72 (1H), 1,82 - 2,05 (2H), 2,28 - 2,45 (1H), 3,14 - 3,31 (2H), 3,43 - 3,57 (1H), 3,57 - 3,85 (3H), 3,91 - 4,05 (4H), 4,12 (1H), 4,40 - 4,61 (1H), 5,90 - 6,18 (1H), 6,89 (1H), 7,59 - 7,68 (1H), 7,86 (1H), 8,19 (1H), 8,47 (1H).

Paso b:

2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-

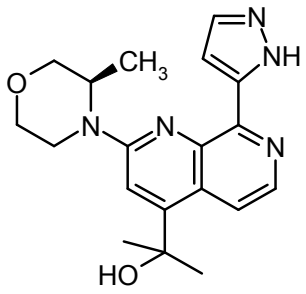
il}propan-2-ol



Se agregó 0,23 ml (0,69 mmol) de una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico 3,0 M por goteo a una solución agitada de 100 mg (0,23 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo en 3,8 ml de THF a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 150 minutos. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso c:

2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}propan-2-ol



Una solución de 91 mg de 2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}propan-2-ol crudo del paso b en 1,8 ml de metanol y 0,21 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 14 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,28 (3H), 1,69 (6H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,09 - 4,18 (1H), 4,58 (1H), 5,59 (1H), 7,35 (1H), 7,42 (1H), 7,61 (1H), 8,26 - 8,38 (2H), 13,35 (1H).

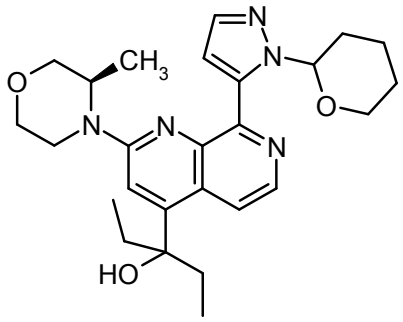
Ejemplo 129

3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}pentan-3-ol

Paso a:

3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-

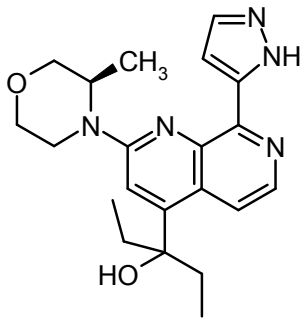
piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}pentan-3-ol



Se agregó 0,46 ml (1,37 mmol) de una solución de bromuro de etilmagnesio en éter dietílico 3,0 M por goteo a una solución agitada de 200 mg (0,46 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo en 7,7 ml de THF a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 150 minutos. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}pentan-3-ol



Una solución de 211 mg de 3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}pentan-3-ol crudo del paso a en 5,0 ml de metanol y 0,45 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 6 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

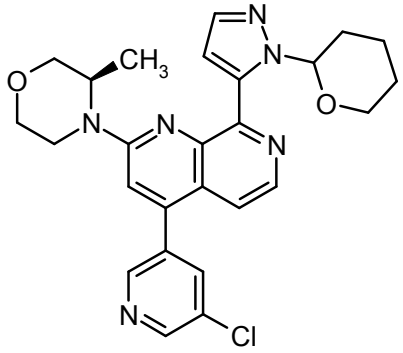
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,66 (6H), 1,26 (3H), 1,84 - 2,07 (2H), 2,17 (2H), 3,59 (1H), 3,75 (1H), 3,84 (1H), 3,99 - 4,15 (2H), 4,51 (1H), 5,17 (1H), 7,35 (1H), 7,53 (1H), 7,61 (1H), 8,11 (1H), 8,31 (1H), 13,34 (1H).

Ejemplo 130

4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

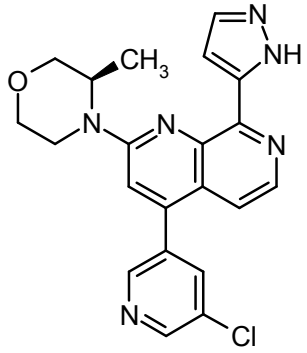


Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 45 mg (0,28 mmol) de ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico, 11 mg (0,014 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 185 mg (0,57 mmol) de carbonato de cesio en 1,0 ml de dioxano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 90 minutos. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin

purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 120 mg de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 5,0 ml de metanol y 0,24 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 8 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,36 - 3,41 (1H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,25 (1H), 4,55 - 4,77 (1H), 7,38 (1H), 7,43 (1H), 7,59 (1H), 7,66 (1H), 8,26 (1H), 8,35 (1H), 8,75 (1H), 8,83

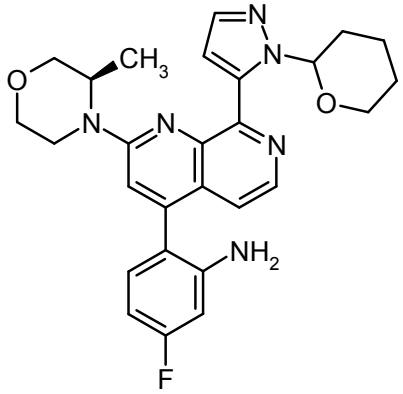
(1H), 13,34 (1H).

Ejemplo 131

5-fluoro-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina

Paso a:

5-fluoro-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina

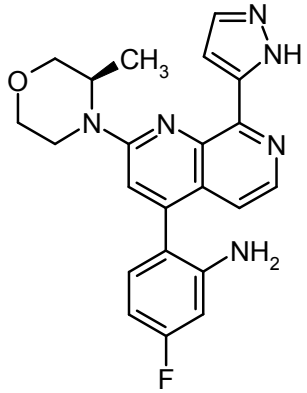


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 90 mg (0,38 mmol) de 5-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de acetonitrilo y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un

horno de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

5-fluoro-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina



Una solución de 147 mg de 5-fluoro-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina cruda del paso a en 5,8 ml de metanol y 0,30 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro

Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 14 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

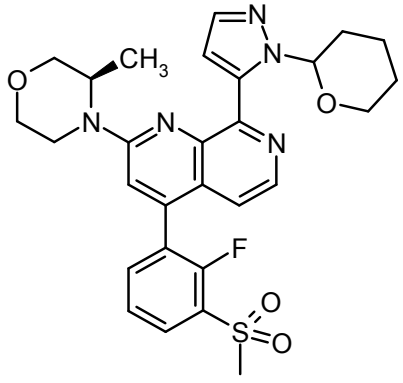
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,48 - 3,65 (1H), 3,66 - 3,77 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,15 - 4,30 (1H), 4,50 - 4,73 (1H), 5,20 (2H), 6,37 - 6,54 (1H), 6,58 (1H), 7,04 (1H), 7,14 (1H), 7,35 (1H), 7,44 (1H), 7,64 (1H), 8,28 (1H), 13,41 (1H).

Ejemplo 132

4-[2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

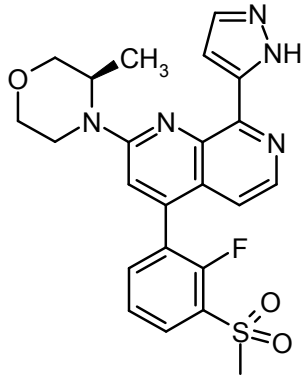


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-

1,7-naftiridin-4-ilo, 57 mg (0,19 mmol) de 2-[2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 2,0 ml de dioxano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 90 minutos. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-[2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 105 mg de 4-[2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-

[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 3,0 ml de metanol y 0,19 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 14 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

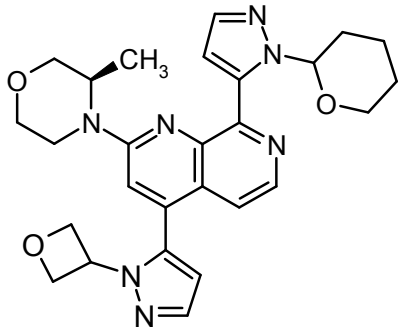
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,32 (3H), 3,36 - 3,44 (4H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,23 (1H), 4,65 (1H), 7,18 (1H), 7,44 (1H), 7,52 - 7,82 (3H), 7,90 - 8,02 (1H), 8,02 - 8,16 (1H), 8,34 (1H), 13,43 (1H).

Ejemplo 133

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-5-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-5-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

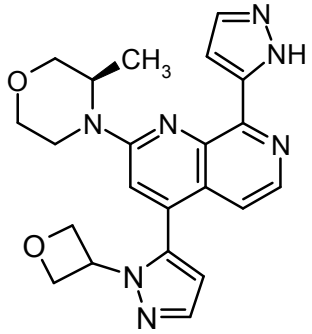


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 94 mg (0,38 mmol) de 1-(oxetan-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de acetonitrilo y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un horno de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(oxetan-3-il)-1H-

pirazol-5-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 119 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-5-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 3,0 ml de metanol y 0,24 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 11 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

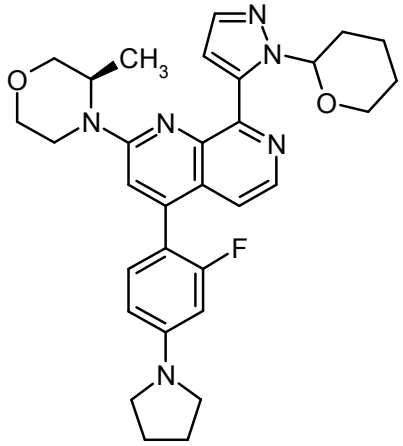
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,19 - 1,39 (3H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,06 (1H), 4,21 (1H), 4,62 (1H), 4,73 (2H), 5,00 (2H), 5,25 - 5,44 (1H), 6,65 (1H), 7,09 (1H), 7,43 (1H), 7,48 (1H), 7,58 - 7,71 (1H), 7,88 (1H), 8,26 - 8,40 (1H), 13,45 (1H).

Ejemplo 134

4-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

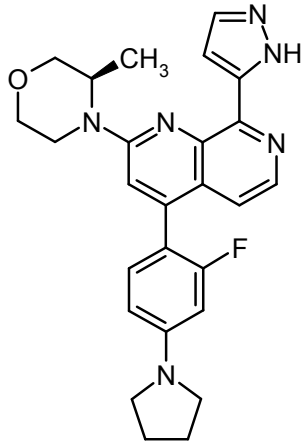


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 79 mg (0,38 mmol) de ácido [2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución

acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 180 mg de 4-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 1,5 ml de metanol y 0,38 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se

purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 44 mg (0,10 mmol) del producto deseado.

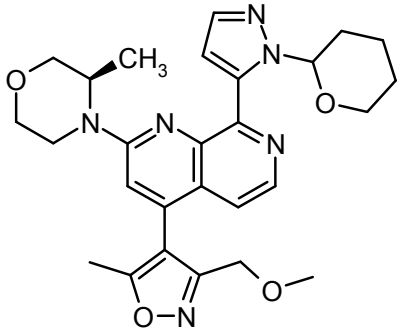
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 1,96 - 2,07 (4H), 3,27 - 3,33 (4H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,14 - 4,25 (1H), 4,56 - 4,70 (1H), 6,47 - 6,58 (2H), 7,24 - 7,48 (4H), 7,64 (1H), 8,31 (1H), 13,41 (1H).

Ejemplo 135

4-[3-(metoximetil)-5-metil-1,2-oxazol-4-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[3-(metoximetil)-5-metil-1,2-oxazol-4-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

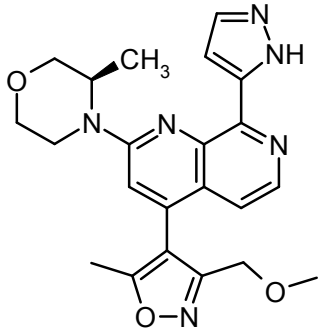


Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 24 mg (0,14 mmol) de ácido [3-(metoximetil)-5-metil-1,2-oxazol-4-il]borónico, 11 mg

(0,014 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, Pd(dppf)Cl_2) y 49 mg (0,36 mmol) de carbonato de potasio en 3,0 ml de acetonitrilo y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un horno de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-[3-(metoximetil)-5-metil-1,2-oxazol-4-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 111 mg de 4-[3-(metoximetil)-5-metil-1,2-oxazol-4-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 3,0 ml de metanol y

0,22 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 11 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

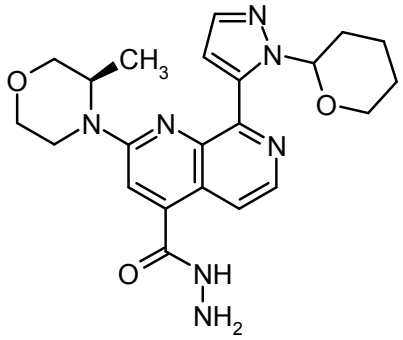
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,25 - 1,36 (3H), 2,34 (3H), 3,09 (3H), 3,37 (1H), 3,59 (1H), 3,73 (1H), 3,83 (1H), 4,07 (1H), 4,20 (1H), 4,37 (1H), 4,50 (1H), 4,54 - 4,64 (1H), 7,29 (1H), 7,41 (1H), 7,55 (1H), 7,65 (1H), 8,34 (1H), 13,14 (1H).

Ejemplo 136

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

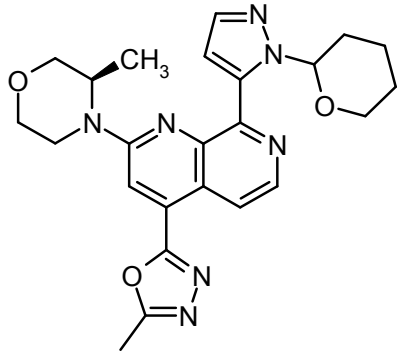
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carbohidrazida



Se agregó 0,06 ml (1,14 mmol) hidrato de hidrazina a una solución de 50 mg (0,11 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo en 2 ml de etanol y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

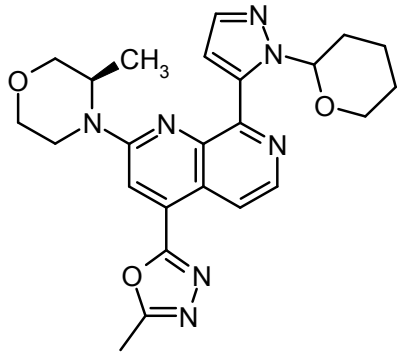


Se agregó 0,03 ml (0,34 mmol) ácido trifluoroacético a una solución de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-

(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carbohidrazida cruda del paso a en 1,5 ml de ortoacetato de trimetilo. La mezcla se agitó a 95°C durante 60 minutos. Luego de enfriar la mezcla de reacción se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso c:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 47 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso b en 3,0 ml de metanol y 0,10 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante

HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

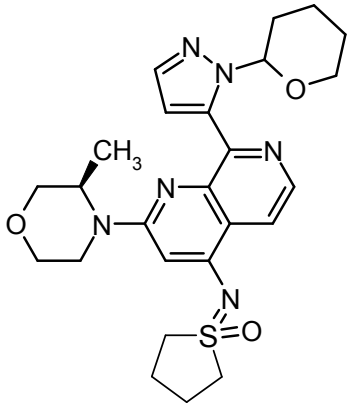
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,31 (3H), 2,63 - 2,82 (3H), 3,37 - 3,46 (1H), 3,59 (1H), 3,74 (1H), 3,85 (1H), 4,08 (1H), 4,21 (1H), 4,65 (1H), 7,40 (1H), 7,66 (1H), 7,96 (1H), 8,49 (1H), 8,62 (1H), 13,45 (1H).

Ejemplo 137

1-óxido de N-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}tetrahidro-1H-1λ^4-tiofen-1-imina

Paso a:

1-óxido de N-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}tetrahidro-1H-1λ^4-tiofen-1-imina

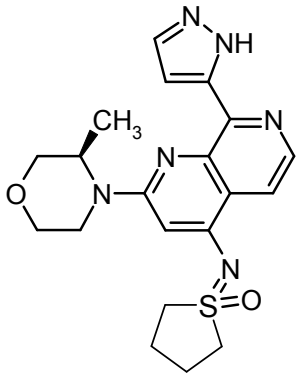


Bajo argón, se agregaron 8 mg (0,014 mmol) de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y 7 mg (0,007 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) a una mezcla de 75 mg (0,142 mmol) de trifluorometansulfonato

de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 22 mg (0,19 mmol) de 1-óxido de tetrahidro-1H-1λ^4-tiofen-1-imina y 69 mg (0,21 mmol) de carbonato de cesio en 0,67 mL de tolueno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional.

Paso b:

1-óxido de N-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}tetrahidro-1H-1λ^4-tiofen-1-imina



Se agregó 0,15 ml (0,29 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 72 mg de 1-óxido de N-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}tetrahidro-1H-1λ^4-tiofen-1-imina crudo

en 3,3 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 26 mg (0,06 mmol) del producto deseado.

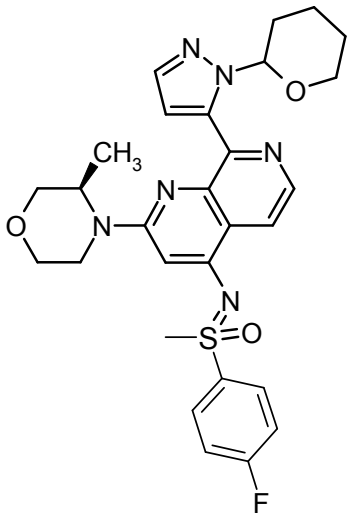
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,26 (3H), 2,07 - 2,24 (2H), 2,24 - 2,37 (2H), 3,18 - 3,30 (1H), 3,44 - 3,69 (5H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 3,95 - 4,13 (2H), 4,44 (1H), 6,67 (1H), 7,35 (1H), 7,60 (1H), 7,89 (1H), 8,29 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 138

4-{[(4-fluorofenil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina, mezcla de 2 diasteroisómeros

Paso a:

4-{[(4-fluorofenil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

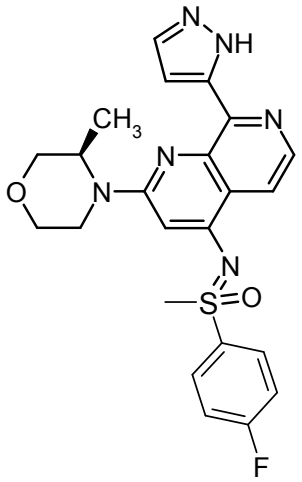


Bajo argón, se agregaron 8 mg (0,014 mmol) de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y 7 mg (0,007 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) a una mezcla de 75 mg (0,142 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 32 mg (0,19 mmol) de 1-fluoro-4-(S-metilsulfonimidoil)benceno y 69 mg (0,21 mmol) de carbonato de cesio en 0,67 mL de tolueno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional.

Paso b:

4-{[(4-fluorofenil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]amino}-

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina, mezcla de 2 diasteroisómeros



Se agregó 0,23 ml (0,29 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 125 mg de 4-{[(4-fluorofenil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda en 5,1 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 24 mg (0,05 mmol) del producto deseado como una mezcla de 2 estereoisómeros. ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,82 (3H), 1,16

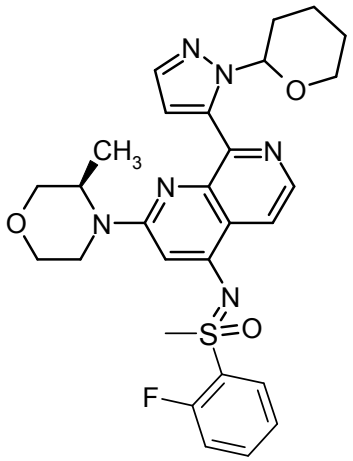
(3H), 3,00 - 3,17 (2H), 3,41 - 3,55 (2H), 3,55 - 3,67 (2H), 3,67 - 3,78 (8H), 3,78 - 3,92 (2H), 3,98 (3H), 4,14 (1H), 6,44 (1H), 6,56 (1H), 7,28 (2H), 7,49 (4H), 7,56 (2H), 7,92 - 8,17 (6H), 8,33 (2H), 13,29 (2H).

Ejemplo 139

4-{[(2-fluorofenil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina, mezcla de 2 diasteroisómeros

Paso a:

4-{[(2-fluorofenil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

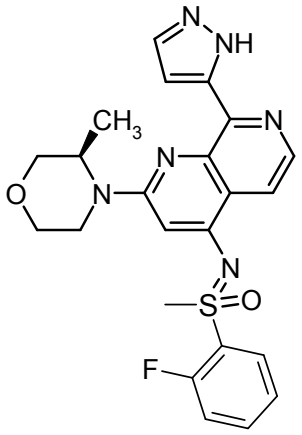


Bajo argón, se agregaron 8 mg (0,014 mmol) de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y 7 mg (0,007 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) a una mezcla de 75 mg (0,142 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 32

mg (0,19 mmol) de 1-fluoro-2-(S-metilsulfonimidoil)benceno y 69 mg (0,21 mmol) de carbonato de cesio en 0,67 mL de tolueno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional.

Paso b:

4-{[(2-fluorofenil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina, mezcla de 2 diasteroisómeros



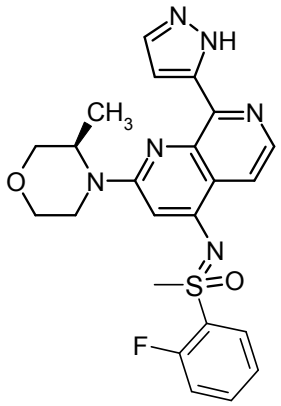
Se agregó 0,20 ml (0,29 mmol) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2N a una solución de 110 mg de 4-{[(2-fluorofenil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda en 4,5 ml

de metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se basificó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 28 mg (0,06 mmol) del producto deseado como una mezcla de 2 estereoisómeros. ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,82 (3H), 1,15 (3H), 2,99 - 3,17 (2H), 3,46 (2H), 3,57 (1H), 3,60 - 3,67 (1H), 3,71 (2H), 3,74 - 3,92 (8H), 3,92 - 4,06 (3H), 4,12 (1H), 6,47 (1H), 6,52 (1H), 7,27 (2H), 7,38 - 7,54 (4H), 7,56 (2H), 7,73 - 7,84 (2H), 7,91 - 7,96 (2H), 8,11 (1H), 8,11 (1H), 8,27 - 8,34 (2H), 13,28 (2H).

Ejemplos 140 y 141

4-{[(2-fluorofenil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina, diasteroisómero 1

4-{[(2-fluorofenil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina, diasteroisómero 2



La mezcla de 2 estereoisómeros del Ejemplo 139 se separó en sus estereoisómeros aislados usando HPLC preparativa quiral:

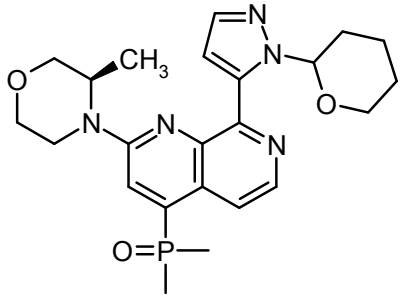
Sistema:	Bomba Labomatic HD-5000, Labomatic SP-3000, Labocord 5000, Labomatic Labcol Vario 4000, Gilson GX-241		
Columna:	Chiralpak IA 5 µm 250 x 30 mm		
Solvente:	EtOH / Metanol / dietilamina 50:50:0,1 (v/v/v)		
Flujo:	35 mL/min		
Temperatura:	temp. amb.		
Solución:	25 mg / 3 mL de DCM/MeOH		
Inyección:	5 x 0,6 mL		
Detección:	UV 254 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	rendimiento
Ejemplo 140 Estereoisómero 1	7,4 – 7,9	93	6 mg (0,01 mmol)
Ejemplo 141 Estereoisómero 2	8,6 – 9,2	93	6 mg (0,01 mmol)

Ejemplo 142

4-(dimetilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(dimetilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

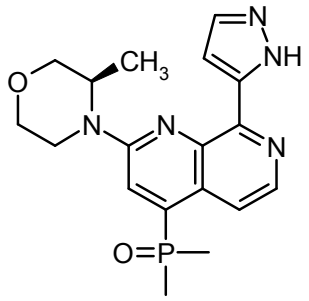


Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 35 mg (0,32 mmol) de dimetilfosfinóxido, 33 mg (0,028 mmol) de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) y 0,06 ml (0,43 mmol) de trietilamina en 0,9 ml de acetonitrilo se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo

que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(dimetilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 210 mg de 4-(dimetilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 2,1 ml de metanol y 0,53 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 13 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 1,94 (3H), 1,90 (3H), 3,36 - 3,43 (1H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,85 (1H), 4,07 (1H), 4,18 (1H), 4,55 - 4,71

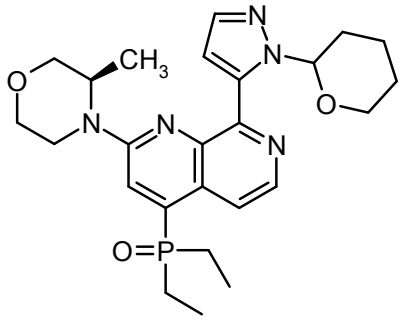
(1H), 7,37 (1H), 7,54 - 7,74 (2H), 8,32 - 8,51 (2H), 13,40 (1H).

Ejemplo 143

4-(dietilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(dietilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

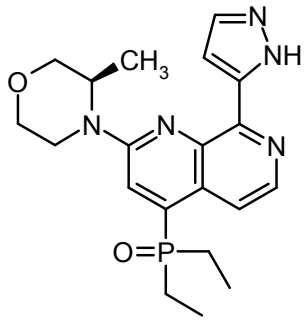


Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 32 mg (0,28 mmol) de óxido de dietilfosfano, 1,3 mg (0,006 mmol) de acetato de paladio(II), 3,5 mg (0,006 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y 0,06 ml (0,37 mmol) de etildiisopropilamina en 1,2 ml de DMF y 0,14 mL de 1,2-dimetoxietano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego a 110°C durante la noche.

Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo con una mezcla de THF y acetato de etilo (1:1). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(dietilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 190 mg de 4-(dietilfosforil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 1,8 ml de metanol y 0,45 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas

se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 25 mg (0,06 mmol) del producto deseado.

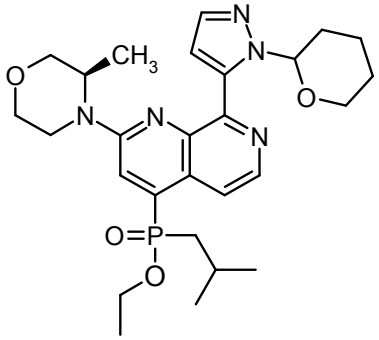
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,89 - 1,12 (6H), 1,18 - 1,35 (3H), 2,09 - 2,31 (4H), 3,59 (1H), 3,74 (1H), 3,84 (1H), 4,07 (1H), 4,18 (1H), 4,62 (1H), 7,37 (1H), 7,54 - 7,81 (2H), 8,39 (1H), 8,50 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 144

isobutil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo

Paso a:

isobutil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo

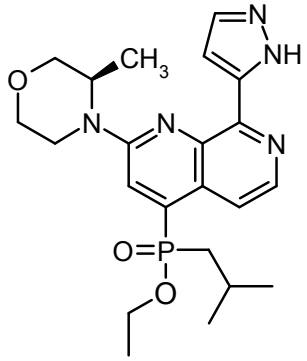


Una mezcla de 250 mg (0,47 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 71 mg (0,47 mmol) de (2-

metilpropil)fosfinato de etilo, 2,1 mg (0,009 mmol) de acetato de paladio(II), 5,8 mg (0,01 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y 0,11 ml (0,62 mmol) de etildiisopropilamina en 2,1 ml de DMF y 0,24 mL de 1,2-dimetoxietano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego a 110°C durante la noche. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo con una mezcla de THF y acetato de etilo (1:1). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

isobutil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo



Una solución de 456 mg de isobutil{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fosfinato de etilo crudo del paso a en 3,9 ml de metanol y 1,0 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 29 mg (0,07 mmol) del producto deseado.

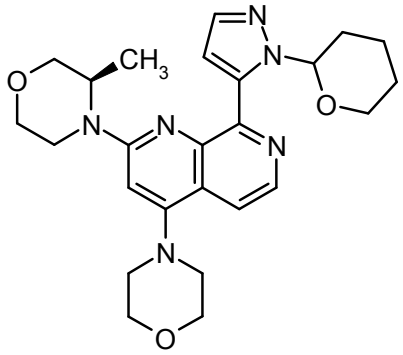
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,79 - 0,96 (3H), 1,03 (3H), 1,13 - 1,42 (6H), 1,90 - 2,19 (4H), 3,59 (1H), 3,73 (1H), 3,79 - 3,93 (2H), 3,97 - 4,27 (3H), 4,42 - 4,72 (1H), 7,38 (1H), 7,64 (1H), 7,81 (1H), 8,10 (1H), 8,45 (1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 145

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

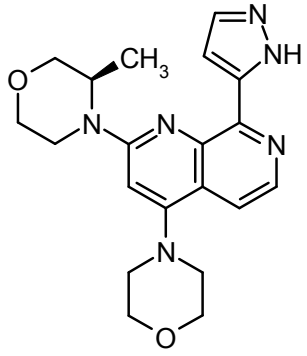
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una mezcla de 50 mg (0,095 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 28 mg (0,32 mmol) de morfolina en 0,14 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 150 minutos bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 45 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 0,45 ml de metanol y 0,11 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 16 mg (0,04 mmol) del producto deseado.

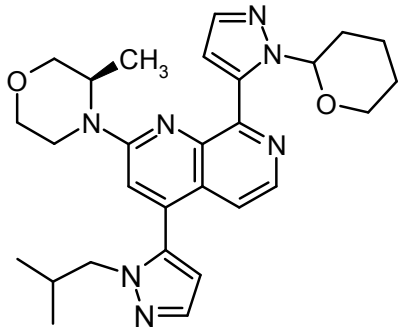
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,25 (3H), 3,07 - 3,23 (4H), 3,54 (1H), 3,69 (1H), 3,77 - 3,91 (5H), 3,98 - 4,07 (1H), 4,11 (1H), 4,57 (1H), 6,77 (1H), 7,33 (1H), 7,59 (1H), 7,63 (1H), 8,29 (1H), 13,33 (1H).

Ejemplo 146

4-(1-isobutil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(1-isobutil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

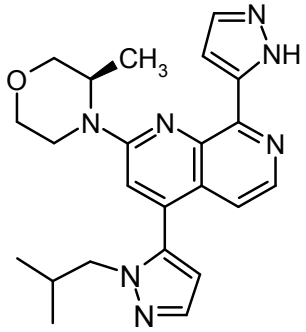


Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 36 mg (0,14 mmol) de 1-isobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 11 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 49 mg (0,36 mmol) de carbonato de potasio en 3,0 ml de acetonitrilo y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un horno de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(1-isobutil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-

4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 105 mg de 4-(1-isobutil-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 3,0 ml de metanol y 0,21 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 8 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,64 (6H), 1,16 - 1,36 (3H), 1,82 - 2,04 (1H), 3,50 - 3,67 (1H), 3,69 - 3,96 (4H), 3,98 - 4,14 (1H), 4,23 (1H), 4,62 (1H), 6,56 (1H), 7,23 (1H), 7,44 (1H), 7,57 (1H), 7,65 (1H), 7,71 (1H), 8,36 (1H), 13,43 (1H).

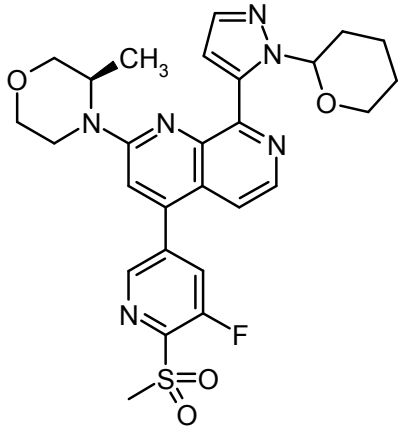
Ejemplo 147

4-[5-fluoro-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-

metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[5-fluoro-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

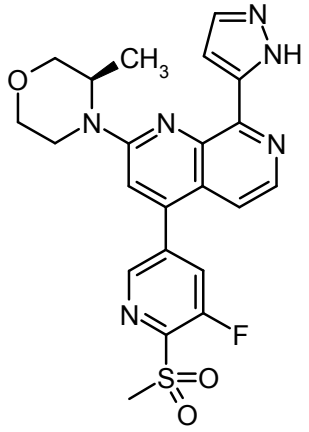


Una suspensión de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 86 mg (0,28 mmol) de 3-fluoro-2-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 12 mg (0,014 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 185 mg (0,57 mmol) de carbonato de cesio en 1,0 ml de dioxano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución

acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-[5-fluoro-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 118 mg de 4-[5-fluoro-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 1,0 ml de metanol y 0,25 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se

purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 1 mg (0,002 mmol) del producto deseado.

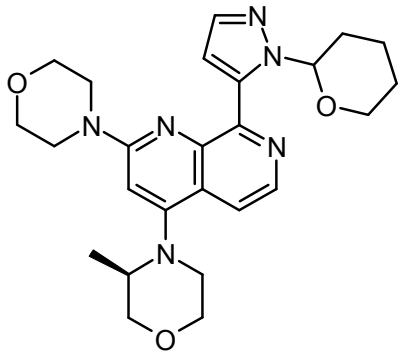
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,27- 1,33 (3H), 3,45 - 3,63 (5H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,23 (1H), 4,65 (1H), 7,33 - 7,54 (2H), 7,64 (2H), 8,34 (1H), 8,43 (1H), 8,80 (1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 148

4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

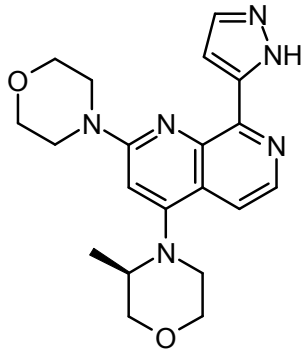


Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 100 mg (0,99 mmol) de (3R)-3-metilmorfolina en 0,43 ml de MeCN se agitó a 70°C

durante la noche bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 190 mg de 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 1,9 ml de metanol y 0,47 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa

(autopurificador: condiciones básicas) para dar 18 mg (0,05 mmol) del producto deseado.

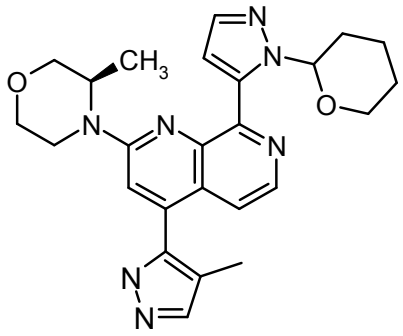
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,93 (3H), 2,82 (1H), 3,38 - 3,47 (1H), 3,54 (1H), 3,65 - 3,86 (10H), 3,91 (1H), 3,98 (1H), 6,96 (1H), 7,36 (1H), 7,61 (1H), 7,71 (1H), 8,33 (1H), 13,35 (1H).

Ejemplo 149

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

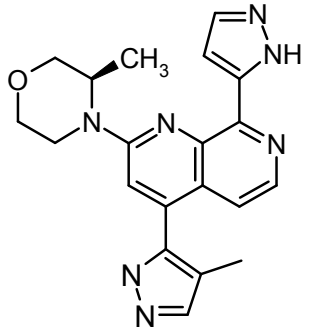


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 48 mg (0,38 mmol) de 1-isobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con

diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de acetonitrilo y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un horno de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 111 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 5,0 ml de metanol y 0,24 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó

con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 12 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

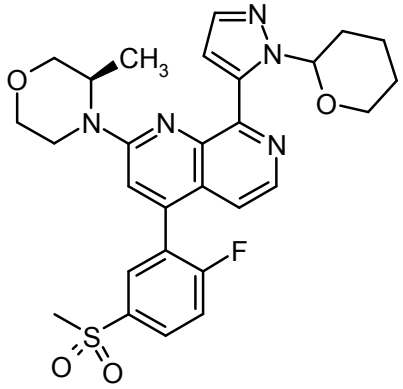
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 2,07 (3H), 3,59 (1H), 3,73 (1H), 3,83 (1H), 4,06 (1H), 4,20 (1H), 4,62 (1H), 7,25 - 7,52 (2H), 7,64 (2H), 7,76 (1H), 8,34 (1H), 13,11 (1H), 13,41 (1H).

Ejemplo 150

4-[2-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[2-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

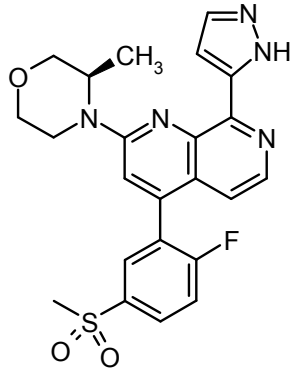


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-

il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 83 mg (0,38 mmol) de ácido [2-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de acetonitrilo y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un horno de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-[2-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

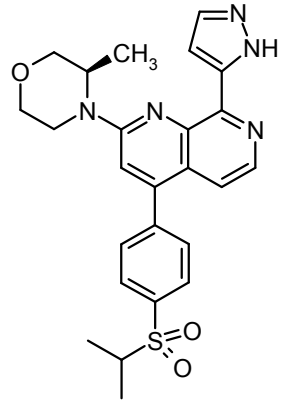


Una solución de 83 mg de 4-[2-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 3,0 ml de metanol y 0,15 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 29 mg (0,06 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,32 (3H), 3,37 (1H), 3,35 (3H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 4,05 (1H), 4,21 (1H), 4,65 (1H), 7,17 (1H), 7,45 (1H), 7,65 (2H), 7,77 (1H), 8,07 - 8,28 (2H), 8,33 (1H), 13,45 (1H).

Ejemplo 151

4-[4-(isopropilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Se aisló 4-[4-(isopropilsulfonil)fenil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina como un subproducto en menor cantidad en la preparación del Ejemplo 25.

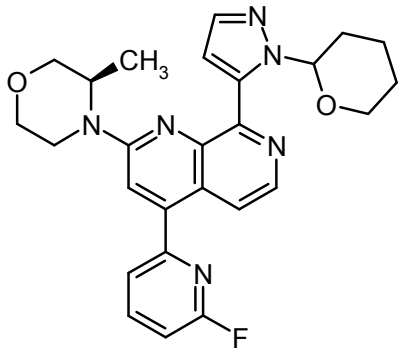
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,25 (6H), 3,55 (1H), 3,81 (8H), 7,38 (1H), 7,44 (1H), 7,59 (1H), 7,65 (1H), 7,74 - 7,94 (2H), 7,95 - 8,15 (2H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

Ejemplo 152

4-(6-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(6-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

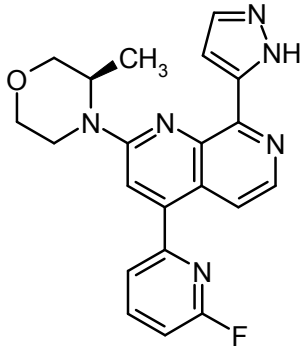


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53 mg (0,38 mmol) de ácido (6-fluoropiridin-2-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de

complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(6-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 92 mg de 4-(6-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 3,0 ml de metanol y 0,19 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 12 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

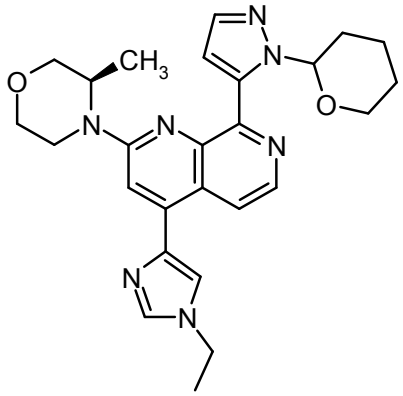
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,35 - 3,42 (1H), 3,58 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,16 - 4,29 (1H), 4,59 - 4,75 (1H), 7,37 - 7,46 (2H), 7,59 - 7,67 (2H), 7,72 (1H), 7,82 (1H), 8,26 (1H), 8,36 (1H), 13,43 (1H).

Ejemplo 153

4-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

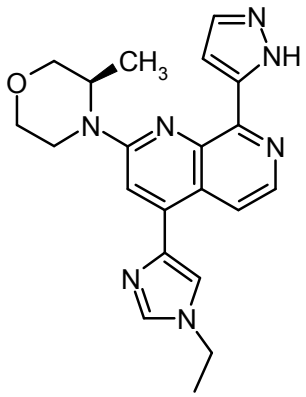


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de

trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 83 mg (0,38 mmol) de 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de acetonitrilo y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un horno de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

4-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 130 mg de 4-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 3,0 ml de metanol y 0,28 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 12 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

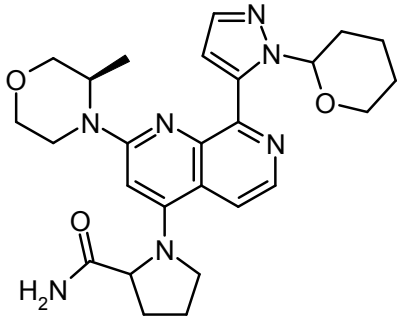
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,29 (3H), 1,46 (3H), 3,51 - 3,64 (1H), 3,74 (1H), 3,85 (1H), 3,99 - 4,26 (4H), 4,62 (1H), 7,38 (1H), 7,51 - 7,73 (2H), 7,88 - 8,00 (1H), 8,09 (1H), 8,36 (1H), 8,61 (1H), 13,38 (1H).

Ejemplo 154

1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}prolinamida

Paso a:

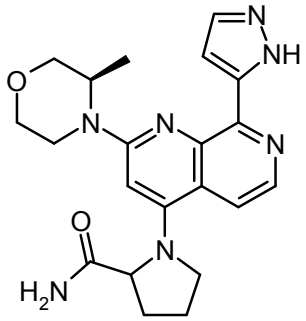
1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}prolinamida



Una mezcla de 150 mg (0,28 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 110 mg (0,97 mmol) de prolinamida en 0,42 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 3 horas bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}prolinamida



Una solución de 233 mg de 1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}prolinamida cruda del paso a en 2,2 ml de metanol y 0,55 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 18 mg (0,05 mmol) del producto deseado.

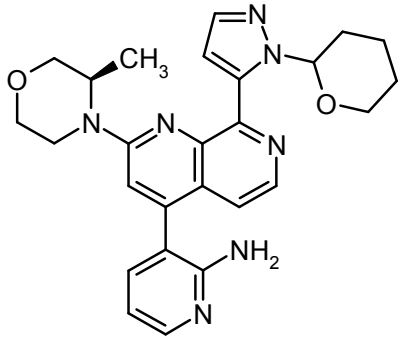
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,16 - 1,32 (3H), 1,82 - 2,10 (3H), 2,28 - 2,36 (1H), 3,24 (1H), 3,45 - 3,61 (1H), 3,68 (2H), 3,82 (1H), 4,01 - 4,21 (3H), 4,26 - 4,52 (2H), 6,20 (1H), 7,16 (1H), 7,31 (1H), 7,58 (1H), 7,66 (1H), 7,87 (1H), 8,21 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 155

3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-amina

Paso a:

3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-amina

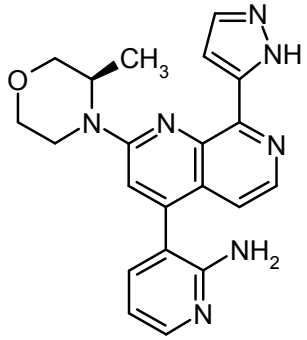


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 42 mg (0,19 mmol) de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,5 ml de dioxano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 90 minutos. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin

purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-amina



Una solución de 76 mg de 3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-amina cruda del paso a en 3,0 ml de metanol y 0,16 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 7 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

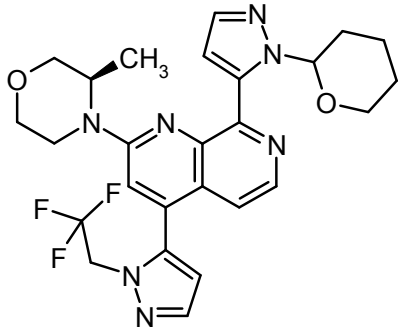
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,06 (1H), 4,21 (1H), 4,57 - 4,67 (1H), 5,71 (2H), 6,72 (1H), 7,12 (1H), 7,29 - 7,54 (3H), 7,64 (1H), 8,11 (1H), 8,29 (1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 156

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

Paso a:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

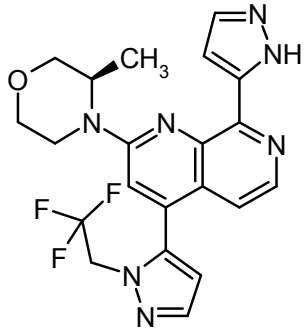


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 74 mg (0,38 mmol) de ácido [1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 2,0 ml de dioxano se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 1 hora. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas

se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una solución de 107 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 3,0 ml de metanol y 0,20 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 7 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1,48 (3H), 3,61 (1H), 3,68 - 3,81 (1H), 3,81 - 4,00 (2H), 4,05 (1H), 4,20

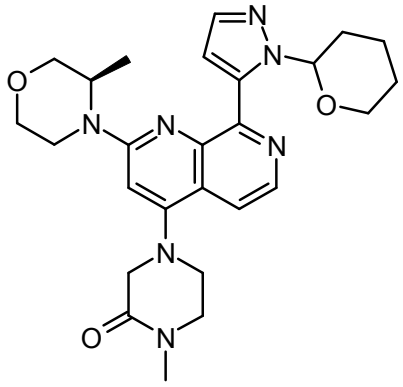
(1H), 4,50 (1H), 4,89 (2H), 6,79 (1H), 7,33 (1H), 7,42 (1H), 7,67 - 7,79 (2H), 8,08 (1H), 8,47 (1H).

Ejemplo 157

1-metil-4-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piperazin-2-ona

Paso a:

1-metil-4-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piperazin-2-ona

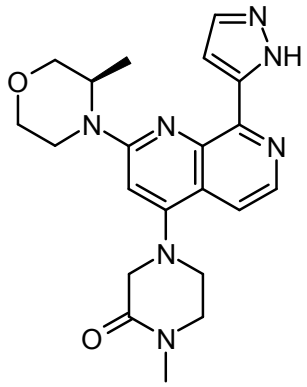


Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 150 mg (0,99 mmol) de clorhidrato de 1-metilpiperazin-2-ona y 0,28 ml (1,99 mmol) de trietilamina en 0,43 ml de MeCN se agitó a 70°C durante la noche bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se

concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

1-metil-4-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piperazin-2-ona



Una solución de 207 mg de 1-metil-4-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piperazin-2-ona cruda del paso a en 2,0 ml de metanol y 0,50 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 11 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2,96 (3H), 3,49

(2H), 3,61 (2H), 3,76 (8H), 3,86 (2H), 6,84 (1H), 7,35 (1H), 7,47 - 7,75 (2H), 8,33 (1H), 13,36 (1H).

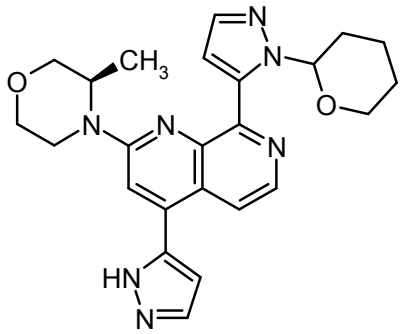
Ejemplo 158 y 159

4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1H-pirazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



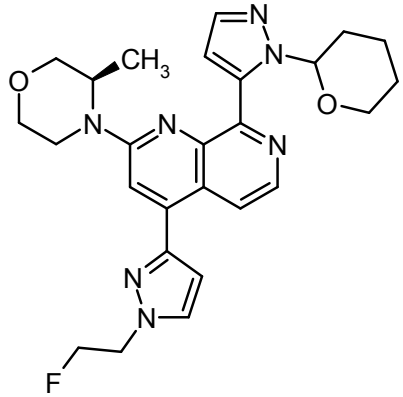
Una suspensión de 200 mg (0,38 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 136 mg (0,76 mmol) de 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-pirazol, 31 mg (0,038 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 131 mg (0,95 mmol) de carbonato de potasio en 3,9 ml de acetonitrilo y 2,0

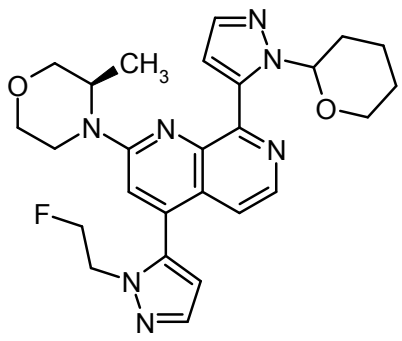
mL de agua se desgasificó con argón. Bajo argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 10 minutos en un horno de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo 40% hasta acetato de etilo) para dar 134 mg del producto deseado que contenía impurezas minoritarias.

Paso b:

4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



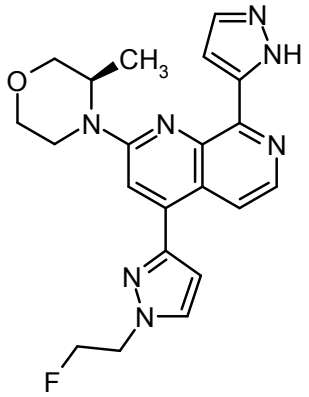


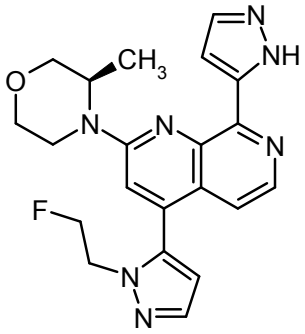
Una mezcla de 45 mg (0,10 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1H-pirazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina del paso a, 35 mg (0,20 mmol) de 1-fluoro-2-iodoetano y 66 mg (0,20 mmol) de carbonato de cesio en 1,0 mL de DMF se agitó a 50°C durante 3 horas. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio y solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar para dar una mezcla de los productos crudos 4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina y 4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina que se usó sin purificación adicional.

Paso c:

4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina





Una solución de 55 mg de una mezcla cruda de 4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina y 4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina del paso b en 0,5 ml de metanol y 0,13 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 12 mg (0,03 mmol) de 4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina (ejemplo 158) y 2 mg (0,005 mmol) de 4-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

(ejemplo 159).

Ejemplo 158

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,21 - 1,37 3H), 3,59 (1H), 3,74 (1H), 3,85 (1H), 4,07 (1H), 4,22 (1H), 4,59 (1H), 4,62 - 4,72 (2H), 4,83 (1H), 4,95 (1H), 7,03 (1H), 7,40 (1H), 7,64 (2H), 7,84 - 8,13 (1H), 8,39 (1H), 8,47 - 8,58 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 159

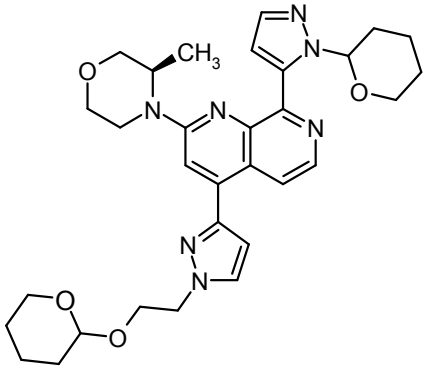
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,29 (3H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,06 (1H), 4,21 (1H), 4,25 - 4,39 (2H), 4,53 - 4,68 (2H), 4,72 (1H), 6,60 (1H), 7,23 (1H), 7,42 (1H), 7,53 (1H), 7,65 (1H), 7,77 (1H), 8,29 - 8,36 (1H), 13,32 (1H).

Ejemplo 160

2-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirazol-1-il)etanol

Paso a:

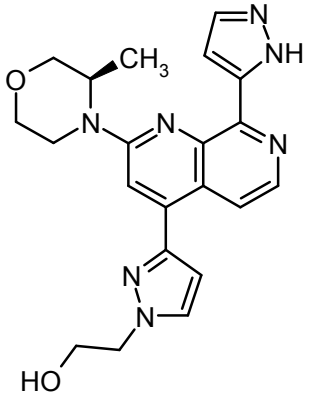
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-{1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-3-il}-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una mezcla de 45 mg (0,10 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1H-pirazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina, 25 mg (0,12 mmol) de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano y 39 mg (0,12 mmol) de carbonato de cesio en 0,2 ml DMF se agitó a 70°C durante 7 horas. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar para dar una mezcla de los productos crudos que se usó sin purificación adicional.

Paso b:

2-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirazol-1-il)etanol



Una solución de 52 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-{1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-3-il}-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 0,8 ml de metanol y

0,21 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo y THF (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 11 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

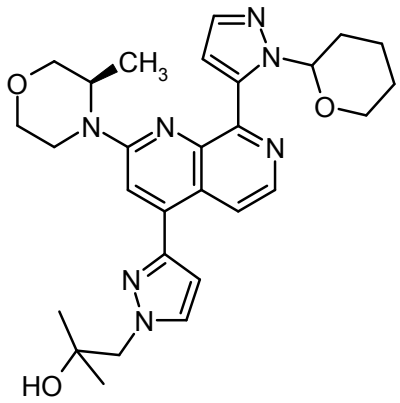
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,29 (3H), 3,35-3,41 (1H), 3,53-3,63 (1H), 3,70-3,79 (1H), 3,85 (3H), 4,00-4,10 (1H), 4,17-4,24 (1H), 4,31 (2H), 4,63-4,73 (1H), 5,00 (1H), 6,98 (1H), 7,40 (1H), 7,62 (2H),7,94 (1H), 8,38 (1H), 8,56 (1H), 13,41 (1H).

Ejemplo 161

2-metil-1-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol

Paso a:

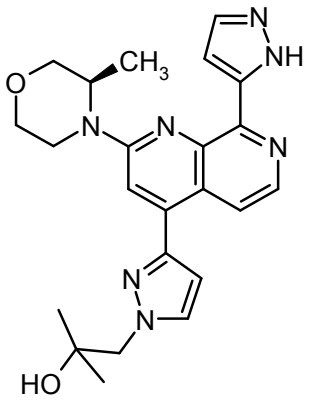
2-metil-1-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol



En un recipiente cerrado bajo argón, una mezcla de 50 mg (0,11 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1H-pirazol-5-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina, 16 mg (0,22 mmol) de 2,2-dimetiloxirano y 23 mg (0,17 mmol) de carbonato de potasio en 0,5 ml DMF se agitó a 130°C en un horno de microondas durante 10 minutos. Luego de enfriar, se agregaron 31 mg (0,29 mmol) de 2,2-dimetiloxirano y la mezcla se agitó a 130°C en un horno de microondas durante 10 minutos. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar para dar una mezcla de los productos crudos que se usó sin purificación adicional.

Paso b:

2-metil-1-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol



Una solución de 30 mg de 2-metil-1-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol crudo del paso a en 1,5 ml de metanol y 0,06 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo y THF (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 8 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

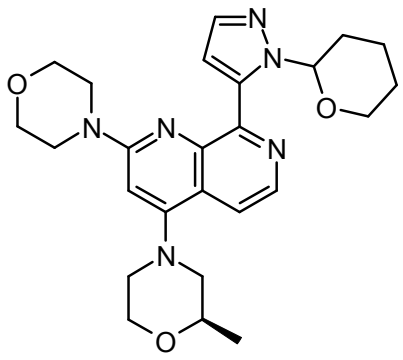
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,17 (6H), 1,30 (3H), 3,50 - 3,67 (1H), 3,74 (1H), 3,85 (1H), 3,99 - 4,15 (1H), 4,15 - 4,40 (3H), 4,68 (1H), 4,81 (1H), 7,00 (1H), 7,40 (1H), 7,54 - 7,70 (2H), 7,89 (1H), 8,37 (1H), 8,56 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 162

4-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

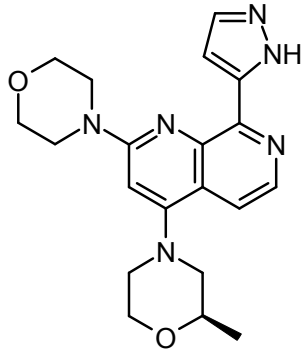
4-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 103 mg (1,02 mmol) de clorhidrato de (2R)-2-metilmorfolina y 0,14 ml (1,02 mmol) de trimetilamina en 0,5 ml de MeCN se agitó a 70°C durante la noche bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

4-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 178 mg de 4-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso **a** en 8,6 ml de metanol y 0,38 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 64 mg (0,17 mmol) del producto deseado.

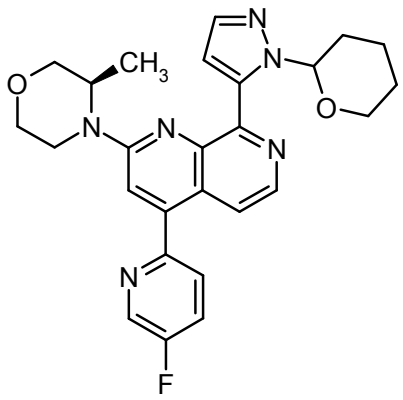
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,16 (3H), 2,57 - 2,69 (1H), 2,87 (1H), 3,32 - 3,41 (2H), 3,71 (4H), 3,77 (4H), 3,81 - 3,97 (3H), 6,81 (1H), 7,33 (1H), 7,59 (1H), 7,63 (1H), 8,31 (1H), 13,32 (1H).

Ejemplo 163

4-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

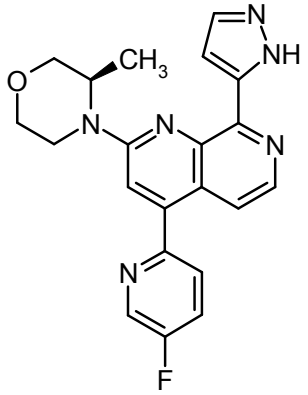


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53mg (0,38 mmol) de ácido (5-fluoropiridin-2-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 110°C durante 150 minutos. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con

acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

4-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 106 mg de 4-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso **a** en 3,0 ml de metanol y 0,22 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 2 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 3 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1,26 - 1,39 (3H), 3,53

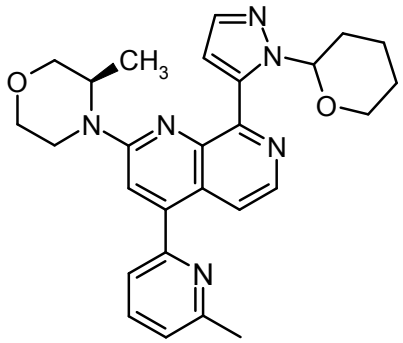
- 3,65 (2H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,24 (1H), 4,67 (1H), 7,42 (1H), 7,44 - 7,53 (1H), 7,60 (1H), 7,62 - 7,67 (1H), 7,68 - 7,74 (1H), 7,87 - 8,13 (2H), 8,28 - 8,44 (1H), 8,84 (1H), 13,20 (1H).

Ejemplo 164

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(6-metilpiridin-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(6-metilpiridin-2-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

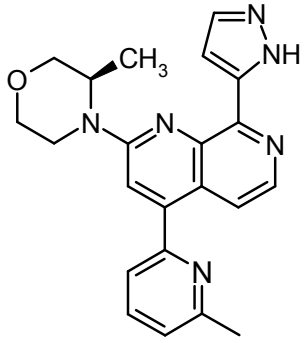


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 52 mg (0,38 mmol) de ácido (6-metilpiridin-2-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se

desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 110°C durante 2 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(6-metilpiridin-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 113 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(6-metilpiridin-2-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina pura del paso **a** en 5,4 ml de metanol y 0,24 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante

HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 4 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

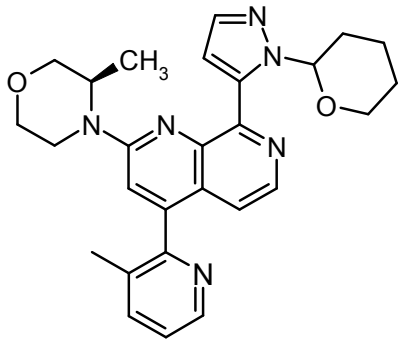
^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1,30 (3H), 2,57 - 2,63 (3H), 3,53 - 3,64 (1H), 3,73 (1H), 3,80 - 3,89 (1H), 4,06 (1H), 4,22 (1H), 4,66 (1H), 7,44 (2H), 7,55 (1H), 7,58 - 7,68 (2H), 7,72 (1H), 7,93 (1H), 8,33 (1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 165

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metilpiridin-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metilpiridin-2-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

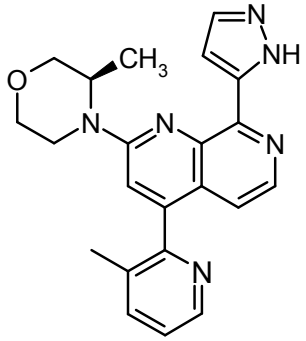


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 52 mg (0,38 mmol) de ácido (3-metilpiridin-2-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 110°C durante 2 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metilpiridin-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 113 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metilpiridin-2-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso **a** en 4,3 ml de metanol y 0,19 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se

lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 4 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

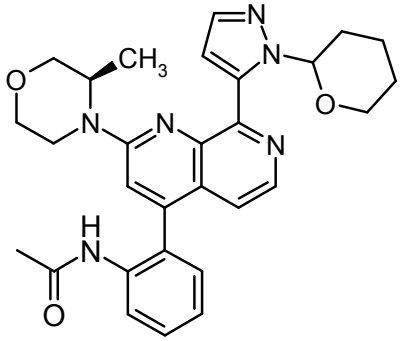
^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,57 (d, 1H), 3,67 - 3,79 (m, 1H), 3,79 - 3,90 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,15 - 4,30 (m, 2H), 4,61 (1H), 6,96 (1H), 7,38 - 7,57 (3H), 7,65 (1H), 7,89 (1H), 8,27 (1H), 8,59 (1H), 13,43 (1H).

Ejemplo 166

N-(2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fenil)acetamida

Paso a:

N-(2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)acetamida

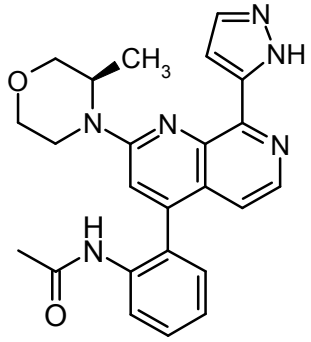


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-

1,7-naftiridin-4-ilo, 68 mg (0,38 mmol) de ácido (2-acetamidofenil)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 110°C durante 7 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

N-(2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fenil)acetamida



Una solución de 164 mg de N-(2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)acetamida cruda del paso **a** en 1,5 ml de metanol y 0,37 ml de ácido

clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 11 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

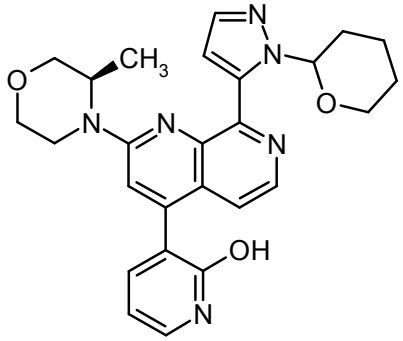
^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1,32 (3H), 1,71 (3H), 3,50 - 3,64 (1H), 3,64 - 3,78 (1H), 3,78 - 3,92 (1H), 4,07 (1H), 4,23 (1H), 4,59 (1H), 7,02 (1H), 7,20 - 7,47 (4H), 7,47 - 7,60 (1H), 7,65 (1H), 7,74 (1H), 8,24 (1H), 9,16 (1H), 12,82 (1H).

Ejemplo 167

3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-ol

Paso a:

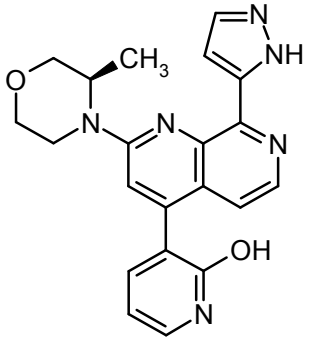
3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-ol



Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53 mg (0,38 mmol) de ácido (2-hidroxipiridin-3-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 110°C durante 2 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-ol



Una solución de 96 mg de 3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piridin-2-ol crudo del paso **a** en 5,1 ml de metanol y 0,20 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 2 mg (0,005 mmol) del producto deseado.

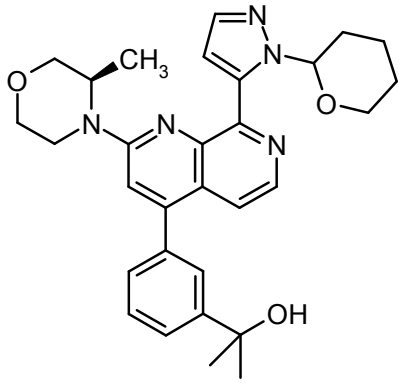
^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1,30 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,04 (1H), 4,18 (1H), 4,62 (1H), 6,39 (1H), 7,27 (1H), 7,40 (2H), 7,50 - 7,75 (3H), 8,28 (1H), 12,05 (1H), 13,39 (1H).

Ejemplo 168

2-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}fenil)propan-2-ol

Paso a:

2-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)propan-2-ol

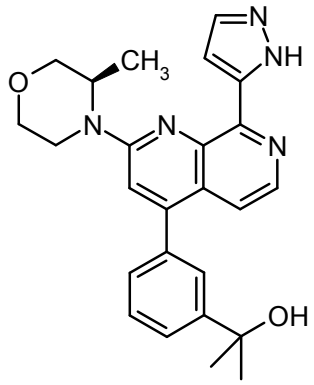


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 53 mg (0,38 mmol) de ácido (2-hidroxipiridin-3-il)borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 247 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio en 1,4 ml de dioxano se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 110°C durante 2 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

2-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-

il)-1,7-naftiridin-4-il}fenil)propan-2-ol



Una solución de 96 mg de 2-(3-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}fenil)propan-2-ol crudo del paso **a** en 5,1 ml de metanol y 0,20 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 2 mg (0,005 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1,30 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,04 (1H), 4,18 (1H), 4,62 (1H), 6,39 (1H), 7,27 (1H), 7,40 (2H), 7,50 - 7,75 (3H), 8,28 (1H), 12,05 (1H), 13,39 (1H).

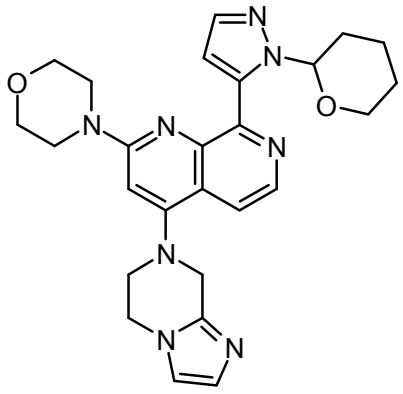
Ejemplo 169

4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-

(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

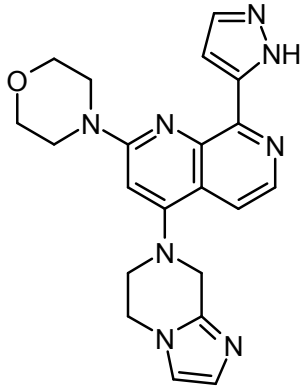


Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 122 mg (0,99 mmol) de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina en 0,4 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 90 minutos bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-

(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 200 mg de 4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso **a** en 1,9 ml de metanol y 0,47 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 5 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

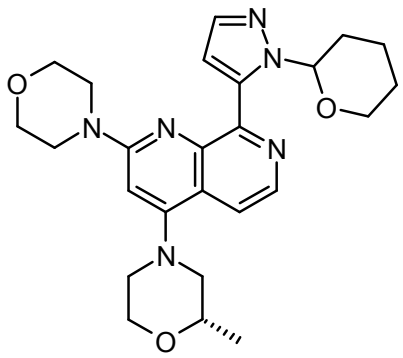
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3,66 (2H), 3,72 - 3,87 (8H), 4,27 - 4,40 (2H), 4,47 (2H), 6,85 - 7,05 (2H), 7,23 (1H), 7,36 (1H), 7,62 (1H), 7,68 (1H), 8,34 (1H), 13,37 (1H).

Ejemplo 170

4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

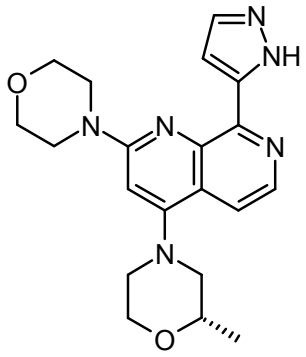


Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 103 mg (1,02 mmol) de (2S)-2-metilmorfolina en 0,5 ml de MeCN se agitó a 70°C durante la noche bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-

pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 146 mg de 4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso **a** en 7,0 ml de metanol y 0,31 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 62 mg (0,16 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,16 (3H), 2,57 - 2,69 (1H), 2,87 (1H), 3,32 - 3,41 (2H), 3,71 (4H), 3,77 (4H), 3,81 - 3,97 (3H), 6,81 (1H), 7,33 (1H), 7,59 (1H), 7,63 (1H), 8,31 (1H), 13,32 (1H).

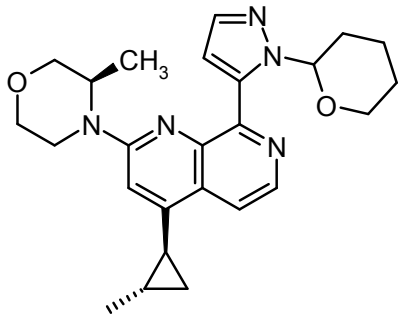
Ejemplo 171

4-[(trans)-2-metilciclopropil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-

4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[(trans)-2-metilciclopropil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

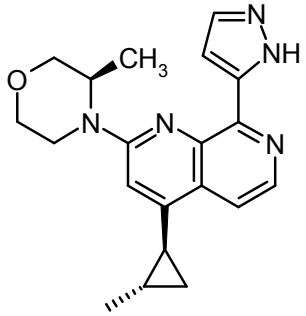


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 69 mg (0,38 mmol) de éster trans-1-metil-ciclopropil-2-borónico, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de acetonitrilo y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 130°C durante 10 minutos en un horno de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron

usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

4-[(trans)-2-metilciclopropil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 113 mg de 4-[(trans)-2-metilciclopropil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso **a** en 3,0 ml de metanol y 0,26 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 8mg (0,02 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,86 - 0,94 (1H), 1,19 - 1,28 (5H), 1,28 - 1,34 (3H), 2,14 - 2,24 (1H),

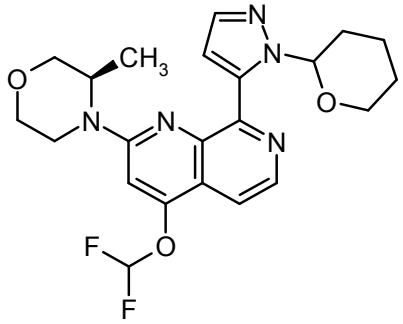
3,22 - 3,32 (1H), 3,54 (1H), 3,69 (1H), 3,81 (1H), 4,03 (1H), 4,09 - 4,24 (1H), 4,49 - 4,77 (1H), 7,00 (1H), 7,37 (1H), 7,61 (1H), 7,93 (1H), 8,41 (1H), 13,38 (1H).

Ejemplo 172

4-(difluorometoxi)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(difluorometoxi)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

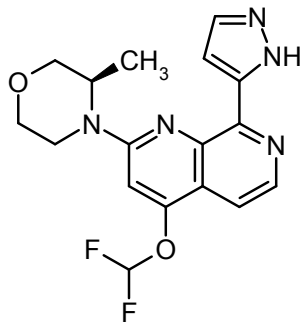


Una mezcla de 100 mg (0,25 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol, 66 mg (0,51 mmol) de ácido clorodifluoroacético y 42 mg (0,30 mmol) de carbonato de potasio en 0,9 ml de DMF y 0,9 mL de agua se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 120°C durante 90 minutos. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro

Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

4-(difluorometoxi)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 71 mg de 4-(difluorometoxi)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso **a** en 0,7 ml de metanol y 0,18 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de bicarbonato y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 7 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,29 (3H), 3,56 (1H), 3,66 - 3,79 (1H), 3,84 (1H), 4,05 (1H), 4,15 (d,

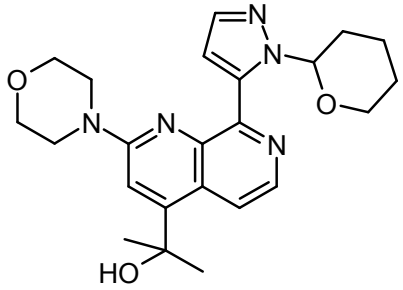
1H), 4,58 (1H), 7,16 (1H), 7,39 (1H), 7,62 (1H), 7,66 - 7,74 (2H), 8,40 (1H), 13,40 (1H).

Ejemplo 173

2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]propan-2-ol

Paso a:

2-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}propan-2-ol

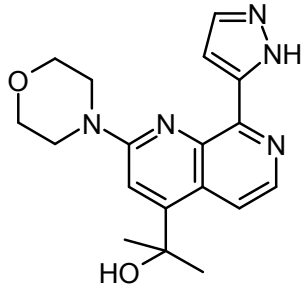


Se agregó por goteo 0,24 ml (0,71 mmol) de una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico 3,0 M a una solución agitada de 100 mg (0,24 mmol) de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo en 4,0 ml de THF a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación

adicional en el paso siguiente.

Paso b:

2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]propan-2-ol



Una solución de 80 mg de 2-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}propan-2-ol crudo del paso **a** en 2,0 ml de metanol y 0,19 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secar para dar 34 mg (0,09 mmol) del producto deseado.

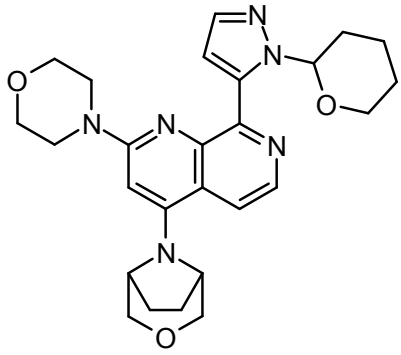
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,69 (6H), 3,73 (4H), 3,77 - 3,93 (4H), 5,60 (1H), 7,35 (1H), 7,46 (1H), 7,61 (1H), 8,28 - 8,45 (2H), 13,35 (1H).

Ejemplo 174

2-(morfolin-4-il)-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

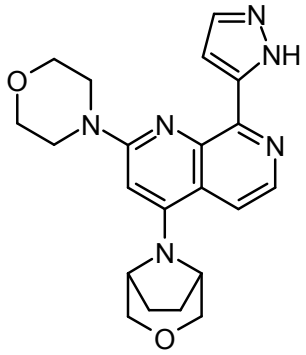
2-(morfolin-4-il)-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 153 mg (1,02 mmol) de clorhidrato de 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano (1:1) y 0,14 ml (1,02 mmol) de trietilamina en 0,5 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 72 horas bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

2-(morfolin-4-il)-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 152 mg de 2-(morfolin-4-il)-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso **a** en 7,2 ml de metanol y 0,32 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 12 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

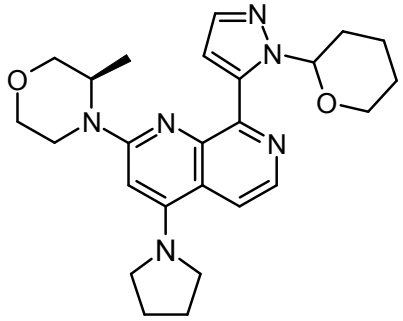
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,92 (3H), 3,58 - 3,72 (6H), 3,72 - 3,86 (4H), 3,94 (2H), 4,15 (2H), 6,70 (1H), 7,34 (1H), 7,60 (1H), 7,71 (1H), 8,31 (1H), 13,34 (1H).

Ejemplo 175

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(pirrolidin-1-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

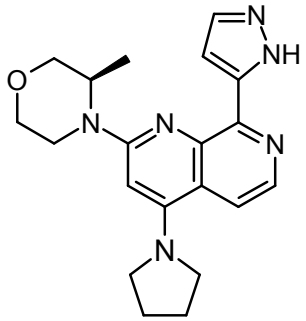
2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(pirrolidin-1-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una mezcla de 75 mg (0,14 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 35 mg (0,50 mmol) de pirrolidina en 0,21 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 90 minutos bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(pirrolidin-1-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 10 mg de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(pirrolidin-1-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso **a** en 0,5 ml de metanol y 0,02 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 2 mg (0,005 mmol) del producto deseado.

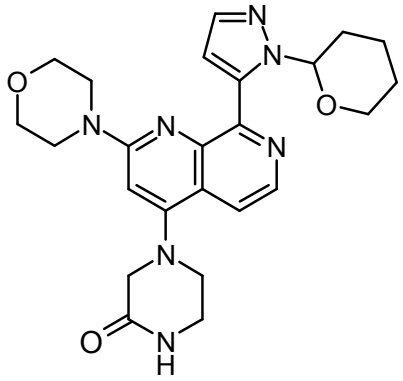
^{1}H-RMN (400MHz, CDCl3): δ [ppm] = 1,47 (3H), 2,20 (4H), 3,55 (1H), 3,66 - 3,94 (7H), 4,04 (1H), 4,16 - 4,37 (2H), 5,75 (1H), 7,12 (1H), 7,77 (1H), 7,90 (1H), 8,53 (1H).

Ejemplo 176

4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperazin-2-ona

Paso a:

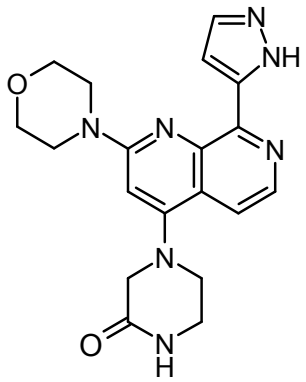
4-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piperazin-2-ona



Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 99 mg (0,99 mmol) de piperazin-2-ona en 0,4 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 3 horas bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperazin-2-ona



Una solución de 182 mg de 4-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}piperazin-2-ona cruda del paso a en 1,8 ml de metanol y 0,45 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 32 mg (0,08 mmol) del producto deseado.

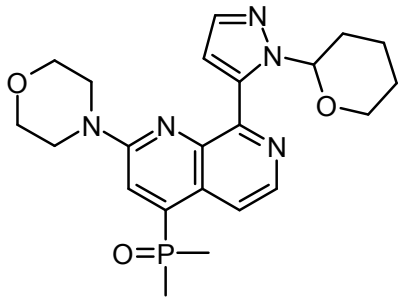
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3,39 - 3,45 (2H), 3,45 - 3,55 (2H), 3,64 - 3,88 (10H), 6,84 (1H), 7,35 (1H), 7,63 (2H), 8,11 (1H), 8,32 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 177

4-(dimetilfosforil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

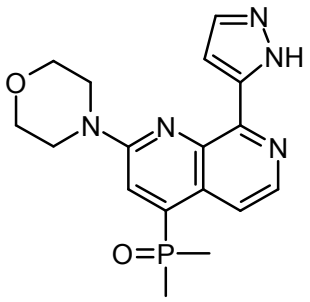
4-(dimetilfosforil)-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 36 mg (0,33 mmol) de dimetilfosfinóxido, 34 mg (0,029 mmol) de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) y 0,06 ml (0,44 mmol) de trietilamina en 0,9 ml de acetonitrilo se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 90°C durante 3 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

4-(dimetilfosforil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 210 mg de 4-(dimetilfosforil)-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso **a** en 2,2 ml de metanol y 0,55 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 21 mg (0,06 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,88 (3H), 1,92 (3H), 3,78 (8H), 7,35 (1H), 7,55 - 7,79 (2H), 8,33 - 8,51 (2H), 13,37 (1H).

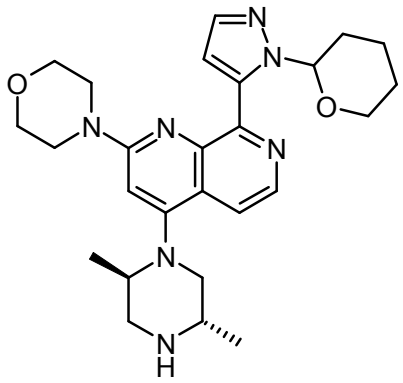
Ejemplo 178

4-[(trans)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[(trans)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-

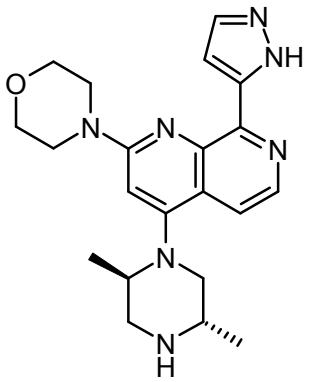
il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 113 mg (0,99 mmol) de (trans)-2,5-dimetilpiperazina en 0,4 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 3 horas bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

4-[(trans)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 117 mg de 4-[(trans)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso **a** en 1,1 ml de metanol y 0,28 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 3 mg (0,008 mmol) del producto deseado.

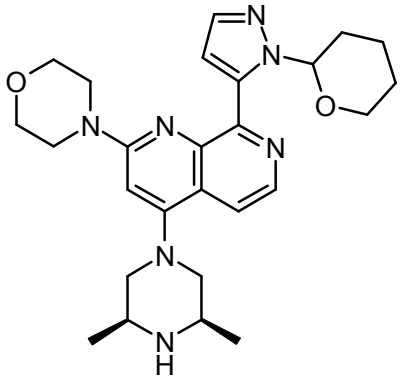
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,81 - 0,95 (3H), 0,95 - 1,06 (3H), 2,24 - 2,40 (1H), 2,63 - 2,75 (1H), 3,02 - 3,21 (4H), 3,67 - 3,77 (4H), 3,77 - 3,85 (4H), 7,12 (1H), 7,36 (1H), 7,62 (1H), 7,79 (1H), 8,24 (1H), 8,36 (1H).

Ejemplo 179

4-[(cis)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-[(cis)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

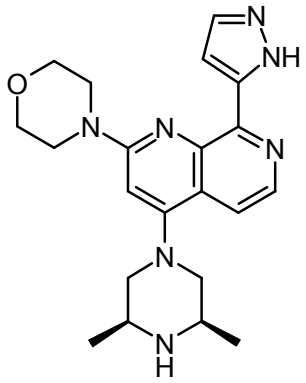


Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 113 mg (0,99 mmol) de (cis)-2,6-dimetilpiperazina en 0,4 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 90 minutos bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

4-[(cis)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-

8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 189 mg de 4-[(cis)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso **a** en 1,8 ml de metanol y 0,46 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 51 mg (0,13 mmol) del producto deseado.

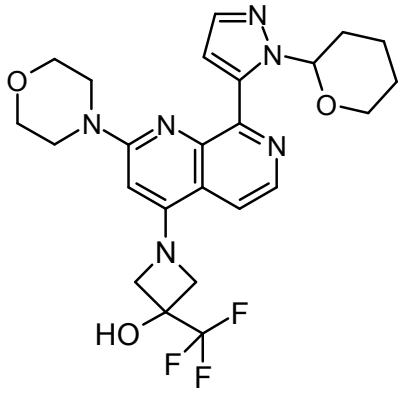
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,03 (6H), 2,30 - 2,42 (2H), 2,94 - 3,16 (2H), 3,35 (2H), 3,63 - 3,74 (4H), 3,74 - 3,87 (4H), 6,75 (1H), 7,34 (1H), 7,59 (2H), 8,28 - 8,35 (1H), 13,33 (1H).

Ejemplo 180

1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-3-(trifluorometil)azetidin-3-ol

Paso a:

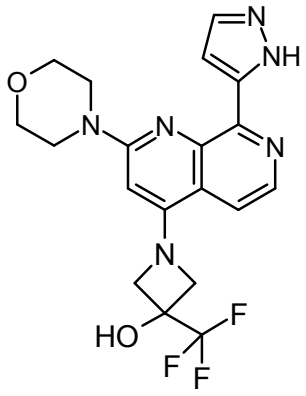
1-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}-3-(trifluorometil)azetidin-3-ol



Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 182 mg (1,02 mmol) de clorhidrato de 3-(trifluorometil)azetidin-3-ol (1:1) y 0,14 ml (1,02 mmol) de trimetilamina en 0,5 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 90 minutos bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-3-(trifluorometil)azetidin-3-ol

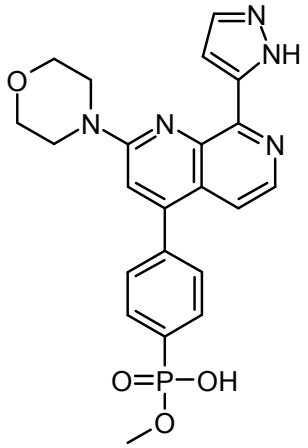


Una solución de 156 mg de 1-{2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}-3-(trifluorometil)azetidin-3-ol crudo del paso a en 7,0 ml de metanol y 0,31 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 6 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3,53 - 3,71 (4H), 3,71 - 3,84 (4H), 4,30 (2H), 4,64 (2H), 6,23 (1H), 7,30 (1H), 7,47 (1H), 7,54 - 7,68 (2H), 8,22 (1H), 13,33 (1H).

Ejemplo 181

{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}fosfonato ácido de metilo



Una mezcla de 33 mg (0,07 mmol) de {4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}fosfonato de dimetilo y 0,14 ml (0,28 mmol) de solución acuosa de hidróxido de sodio 2N en 0,14 ml de MeOH se agitó a 70°C durante 4 horas. El pH se ajustó a 6 por medio de la adición de solución acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con THF (3x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 1 mg (0,002 mmol) del producto deseado.

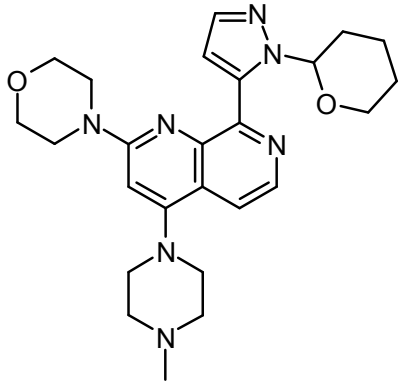
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3,56-3,63 (8H), 3,80 (3H), 7,40 (1H), 7,41 (1H), 7,52 (1H), 7,65 (1H), 7,69 (2H), 7,89 (3H), 8,33 (1H)

Ejemplo 182

4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

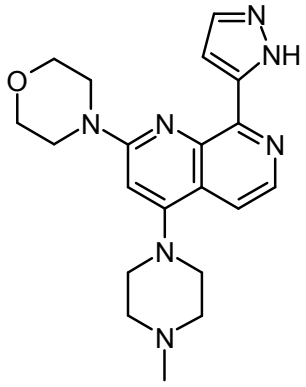
4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina



Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo y 100 mg (0,99 mmol) de 1-metilpiperazina en 0,4 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 90 minutos bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[(3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il]-1,7-naftiridina



Una solución de 204 mg de 2-(morfolin-4-il)-4-[(3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 2,0 ml de metanol y 0,51 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 7 mg (0,02 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2,30 (3H), 2,61 (4H), 3,18 (4H), 3,62 - 3,75 (4H), 3,78 (4H), 6,81 (1H), 7,35 (1H), 7,53 - 7,69 (2H), 8,32 (1H), 13,35

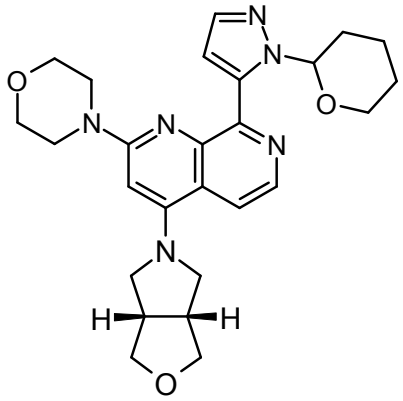
(1H).

Ejemplo 183

2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[(3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il]-1,7-naftiridina

Paso a:

2-(morfolin-4-il)-4-[(3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

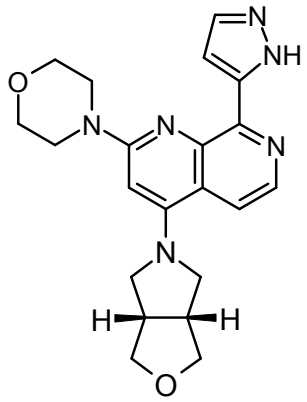


Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 153 mg (1,00 mmol) de clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol y 0,14 ml (1,00 mol) de trietilamina en 0,4 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 3 horas bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y

luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 176 mg de 2-(morfolin-4-il)-4-[(3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso **a** en 8,2 ml de metanol y 0,37 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 13 mg (0,03 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2,30 (3H), 2,61

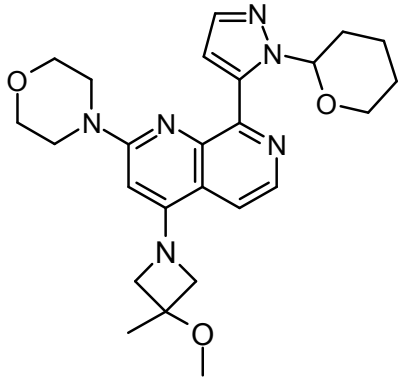
(4H), 3,18 (4H), 3,62 - 3,75 (4H), 3,78 (4H), 6,81 (1H), 7,35 (1H), 7,53 - 7,69 (2H), 8,32 (1H), 13,35 (1H).

Ejemplo 184

4-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

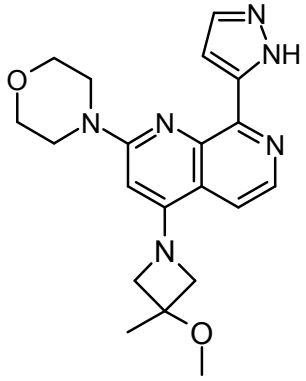


Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 137 mg (0,99 mmol) de clorhidrato de 3-metoxi-3-metilazetidina y 0,28 ml (1,99 mmol) de trimetilamina en 0,4 ml de MeCN se agitó a 70°C durante 90 minutos bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase

orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

4-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 225 mg de 4-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 2,3 ml de metanol y 0,56 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 3 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,52 (3H), 3,25

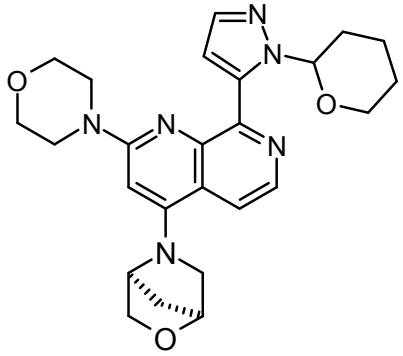
(3H), 3,59 - 3,71 (4H), 3,71 - 3,85 (4H), 4,17 (2H), 4,27 (2H), 6,11 (1H), 7,31 (1H), 7,59 (1H), 7,65 (1H), 8,22 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 185

2-(morfolin-4-il)-4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

2-(morfolin-4-il)-4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

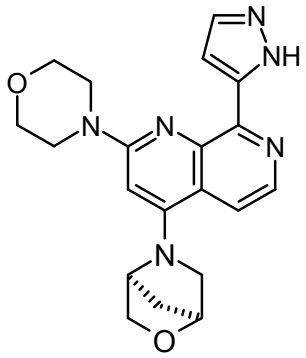


Una mezcla de 150 mg (0,29 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 139 mg (1,00 mmol) de clorhidrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano y 0,14 ml (1,02 mmol) de trimetilamina en 0,4 ml de MeCN se agitó a 70°C durante la noche bajo argón. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se

lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

2-(morfolin-4-il)-4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Una solución de 172 mg de 2-(morfolin-4-il)-4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina cruda del paso a en 8,3 ml de metanol y 0,37 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador:

condiciones básicas) para dar 39 mg (0,10 mmol) del producto deseado.

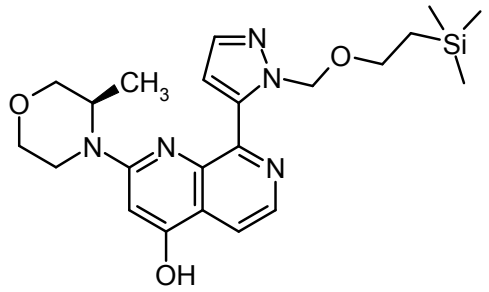
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,91 (1H), 2,03 (1H), 3,38 (1H), 3,56 - 3,72 (4H), 3,72 - 3,86 (5H), 3,89 - 4,14 (2H), 4,64 (1H), 4,78 (1H), 6,44 (1H), 7,29 (1H), 7,58 (1H), 7,70 (1H), 8,20 (1H), 13,32 (1H).

Ejemplo 186

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfanil)metil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-ol



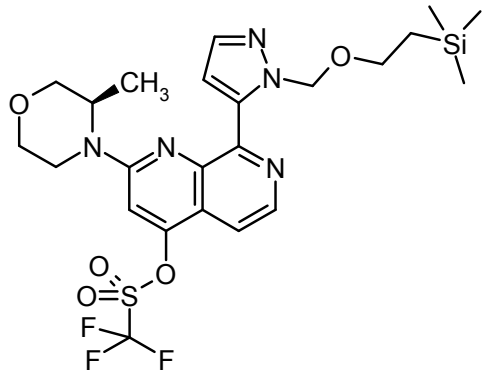
Una suspensión de 2310 mg (8,3 mmol) de 8-cloro-2-(3-metilmorfolin-4-il)-1,7-naftiridin-4-ol, 3000 mg (12,4 mmol) de ácido (1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)borónico, 1348 mg (1,7 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 4251 mg (13,0 mmol) de carbonato de cesio en 69 ml de dioxano

se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 110°C durante 1 hora. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde Hex 100% hasta EtOAc 100%) para dar 1710 mg (3,9 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= -0,35 - -0,27 (9H), 0,47 - 0,61 (2H), 1,18 (3H), 3,06 - 3,29 (3H), 3,46 (1H), 3,63 (1H), 3,74 (1H), 3,95 (2H), 4,32 (1H), 5,81 (1H), 5,88 (1H), 6,59 (1H), 6,98 (1H), 7,63 (1H), 7,78 (1H), 8,32 (1H), 11,49 (1H).

Paso b:

trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-ilo



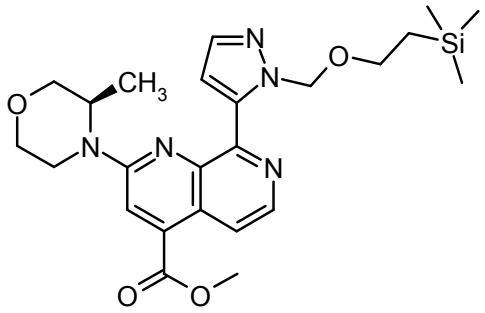
Una mezcla de 1710 mg (3,9 mmol) de 2-[(3R)-3-

metilmorfolin-4-il]-8-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-ol, 1549 mg (4,3 mmol) de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metansulfonamida y 1,35 ml (7,7 mmol) de N,N-diisopropyetilamina en 22 ml de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde Hex 100% hasta hexano / EtOAc 50%) para dar 1870 mg (3,3 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= -0,37 (9H), 0,43 - 0,64 (2H), 1,23 (3H), 3,13 - 3,30 (3H), 3,49 (1H), 3,64 (1H), 3,79 (1H), 3,96 - 4,03 (1H), 4,14 (1H), 4,48 (1H), 5,82 (1H), 5,89 (1H), 7,05 (1H), 7,64 (1H), 7,68 (1H), 7,76 (1H), 8,54 (1H).

Paso c:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo



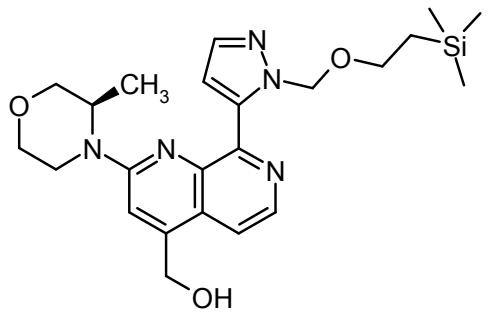
En un autoclave, se purgó una mezcla de 1800 mg (3,14

mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-ilo, 133 mg (0,31 mmol) de 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 70 mg (0,31 mmol) de acetato de paladio(II) y 0,9 mL de trietilamina (6,3 mmol) en 22 ml de DMF y 12 ml de metanol con monóxido de carbono a temperatura ambiente. El autoclave se presurizó con monóxido de carbono a 13,7 bar y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El autoclave se despresurizó y luego se presurizó con monóxido de carbono a 16,1 bar. La mezcla se agitó a 80°C durante 24 horas. El autoclave se despresurizó y luego de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde Hex 100% hasta EtOAc 100%) para dar 720 mg (1,49 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= -0,48 - -0,30 (9H), 0,42 - 0,61 (2H), 1,22 (3H), 3,20 (3H), 3,48 (1H), 3,54 - 3,68 (1H), 3,75 (1H), 3,88 - 4,05 (4H), 4,10 (1H), 4,50 (1H), 5,78 (1H), 5,85 (1H), 6,96 (1H), 7,66 (1H), 7,87 (1H), 8,19 (1H), 8,46 (1H).

Paso d:

{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}metanol



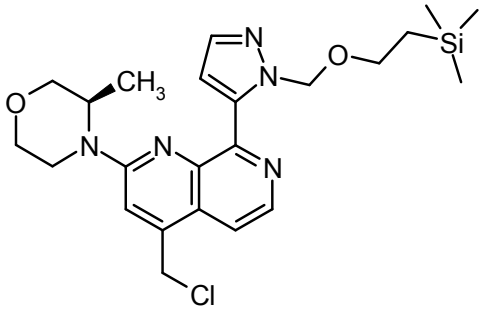
Se agregaron 3,0 ml (3,00 mmol) de una solución de DIBAL en tolueno 1M a una solución de 720 mg (1,49 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo en 17 ml de THF seco a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con 25 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde Hex 100% hasta EtOAc 100%) para dar 405 mg (0,89 mmol) del producto deseado.

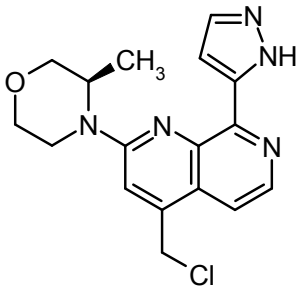
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= -0,37 - -0,25 (9H), 0,39 - 0,62 (2H), 1,13 - 1,31 (3H), 3,12 - 3,28 (3H),

3,48 (1H), 3,63 (1H), 3,77 (1H), 3,98 (1H), 4,11 (1H), 4,47 (1H), 4,93 (2H), 5,65 (1H), 5,80 (1H), 5,86 (1H), 6,96 (1H), 7,45 (1H), 7,64 (1H), 7,72 (1H), 8,38 (1H).

Paso e:

4-(clorometil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina y 4-(clorometil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

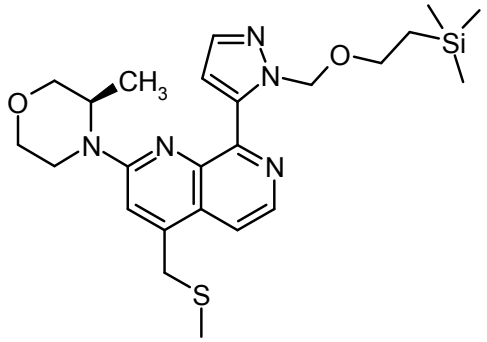


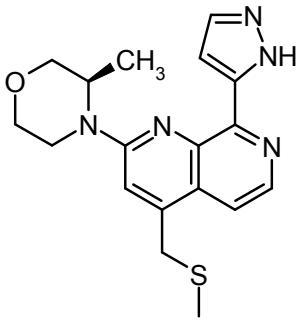


Se agregó 0,05 ml (0,66 mmol) de cloruro de tionilo a una solución agitada de {2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}metanol en 33 ml de DMF seco a 0 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 1 hora. Se agregó tolueno y la mezcla se concentró para dar una mezcla cruda de 4-(clorometil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina y 4-(clorometil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina.

Paso f:

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfanil)metil]-8-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina y 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfanil)metil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina





Se agregaron 0,56 ml (1,71 mmol) de una solución acuosa de metantiolato de sodio (21%) a 184 mg de una mezcla cruda de 4-(clorometil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina y 4-(clorometil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina del paso **e** en 4,3 ml de acetona a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 150 minutos antes de diluir con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 33 mg (0,07 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-

4-[(metilsulfanil)metil]-8-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina y 32 mg (0,09 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfanil)metil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina.

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfanil)metil]-8-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina:

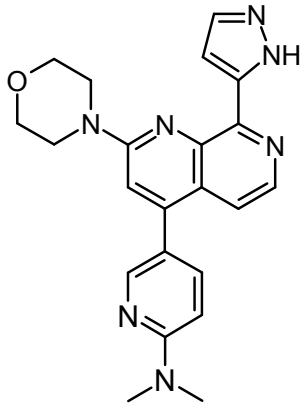
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= -0,14 - 0,02 (9H), 0,86 (2H), 1,24 (3H), 2,02 (3H), 3,26 (1H), 3,53 (1H), 3,60 (2H), 3,64 - 3,73 (1H), 3,77 (1H), 3,91 - 4,05 (1H), 4,10 (2H), 4,18 (1H), 4,53 (1H), 5,50 (2H), 7,17 (1H), 7,39 (1H), 7,81 (1H), 7,95 (1H), 8,35 (1H).

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfanil)metil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina:

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,20 - 1,36 (3H), 2,02 (3H), 3,32 (1H), 3,52 - 3,67 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 3,96 - 4,23 (4H), 4,55 (1H), 7,38 (1H), 7,47 (1H), 7,62 (1H), 7,83 (1H), 8,37 (1H), 13,38 (1H).

Ejemplo 187

N,N-dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2-amina

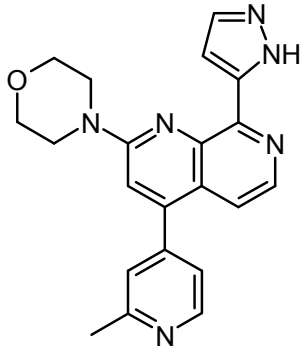


El Ejemplo 187 se preparó usando Automated Medicinal Chemistry (ver ejemplos 346-437). Sin embargo, la pureza inicial no era suficiente para su ensayo y por lo tanto la muestra tuvo que ser purificada una segunda vez por HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 1 mg (0,002 mmol) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3,13 (6H), 3,80 (8H), 6,83 (1H), 7,31 - 7,49 (2H), 7,53 (1H), 7,64 (1H), 7,77 (1H), 8,18 - 8,39 (2H), 13,42 (1H).

Ejemplo 188

4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



El Ejemplo 187 se preparó usando Automated Medicinal Chemistry (ver ejemplos 346-437). Sin embargo, la pureza inicial no era suficiente para su ensayo y por lo tanto la muestra tuvo que ser purificada una segunda vez por HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 0,7 mg (0,002 mmol) del producto deseado.

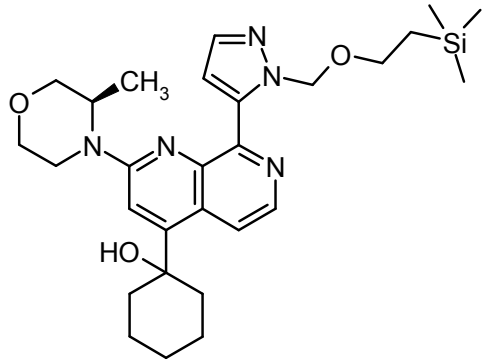
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2,60 (3H), 3,80 (8H), 7,40 (2H), 7,43 (1H), 7,48 (1H), 7,54 (1H), 7,65 (1H), 8,34 (1H), 8,64 (1H), 13,44 (1H).

Ejemplo 189

1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}ciclohexanol

Paso a:

1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}ciclohexanol

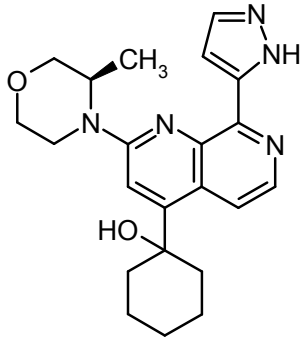


Se agregaron 0,23 ml (0,12 mmol) de una solución de pentametilenbis(bromuro de magnesio) en THF 0,5M a una

solución de 56 mg (0,12 mmol) de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo en 3,0 ml de THF a 0°C bajo argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego 1 hora a temperatura ambiente. Se agregaron otros 0,12 ml (0,06 mmol) de la solución de pentametilenbis(bromuro de magnesio) en THF 0,5M y la mezcla se agitó durante 150 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde Hex 100% / EtOAc 50%) para dar 26 mg (0,05 mmol) del producto deseado.

Paso b:

1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}ciclohexanol



Se agregaron 0,04 ml (0,08 mmol) de una solución acuosa

2N de cloruro de hidrógeno a una solución de 20 mg (0,038 mmol) de 1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}ciclohexanol del paso a en 0,4 ml de dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x) y DCM (1x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones básicas) para dar 4 mg (0,01 mmol) del producto deseado.

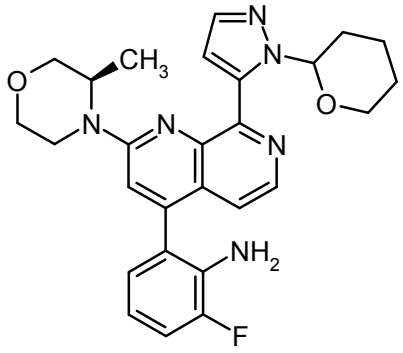
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,25 (3H), 1,41 - 1,57 (2H), 1,57 - 1,68 (1H), 1,70 - 1,84 (1H), 1,96 - 2,11 (2H), 3,31 (1H), 3,56 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,12 (1H), 4,53 (1H), 4,89 - 5,01 (2H), 5,09 - 5,29 (1H), 5,61 (1H), 5,77 (1H), 7,36 (1H), 7,49 (1H), 7,60 (1H), 7,77 (1H), 8,34 (1H), 13,36 (1H).

Ejemplo 190

5-fluoro-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina

Paso a:

2-fluoro-6-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina

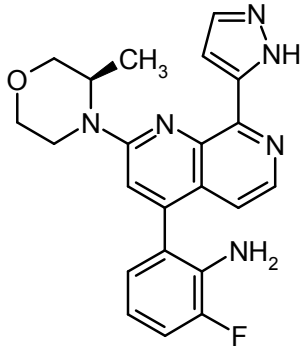


Una suspensión de 100 mg (0,19 mmol) de trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo, 90 mg (0,38 mmol) de 2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, 15 mg (0,019 mmol) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) y 65 mg (0,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,0 ml de acetonitrilo y 1,0 mL de agua se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 130°C durante 10 minutos en un horno de microondas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y luego se concentró para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Paso b:

2-fluoro-6-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-

pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}anilina



Una solución de 156 mg de 2-fluoro-6-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}anilina cruda del paso **a** en 5,8 ml de metanol y 0,30 ml de ácido clorhídrico 2N se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (autopurificador: condiciones ácidas) para dar 2 mg (0,005 mmol) del producto deseado.

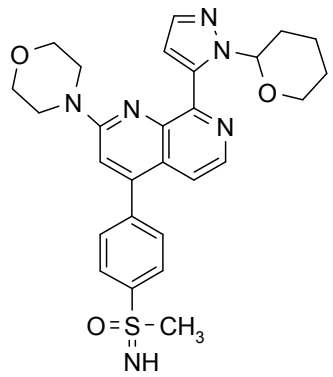
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,22 - 1,40 (3H), 3,51 - 3,64 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,21 (1H), 4,54 - 4,70 (1H), 4,89 (2H), 6,62 - 6,76 (1H), 6,90 (1H), 6,97 - 7,26 (2H), 7,39 (1H), 7,44 (1H), 7,55 - 7,74 (1H), 8,28 (1H), 13,42 (1H).

Ejemplo 191

(metil{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}oxido-□^{6}-sulfaniliden)cianamida

Paso a:

4-[4-(metilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-{1-[(2)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridina



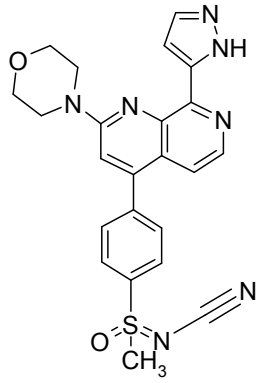
Se disolvió 4-[(2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il]fenil-*N*-etoxicarbonil-*S*-metilsulfoximida (1,00 g, 1,52 mmol) en una solución de NaOMe (solución en MeOH 30%, 25 mL). La reacción se agitó a 60°C durante 3h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se diluyó con DCM y H_2O. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con rendimiento cuantitativo sin purificación adicional.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,40 - 1,66 (m, 3H),

1,99 (br. s., 2H), 2,30 - 2,47 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,22 - 3,30 (m, 1H), 3,72 (s, 8H), 4,35 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,06 - 6,12 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 8,13 (d, 2H), 8,38 (d, 1H).

Paso b:

(metil{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}oxido-λ^6-sulfaniliden)cianamida



Se disolvió 4-[4-(metilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-{1-[(2)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridina (200 mg, 0,39 mmol) en DCM (6 mL). Se agregó DMAP (51 mg, 0,42 mmol) y BrCN (82 mg, 0,77 mmol, solución 3M) en forma secuencial. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se diluyó con MeOH. La suspensión se filtró, se lavó con MeOH y se secó bajo presión reducida. El sólido crudo (74 mg) luego se disolvió en DCM (2 mL) y se agregó HCl 3M (1,5 mL). La reacción se agitó durante

1h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de bicarbonato saturado y el sólido se filtró y se secó. El compuesto del título se obtuvo sin purificación adicional (60 mg).

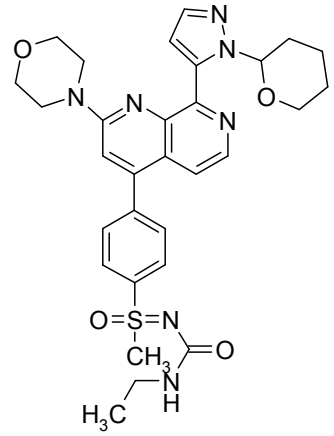
^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,76 - 3,85 (m, 11H), 7,33 (d, 1H), 7,43 (br. s, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,26 (d, 2H), 8,36 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H).

Ejemplo 192

1-etil-3-(metil{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}oxido-□^{6}-sulfaniliden)urea

Paso a:

(metil{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}oxido-□^{6}-sulfaniliden)cianamida

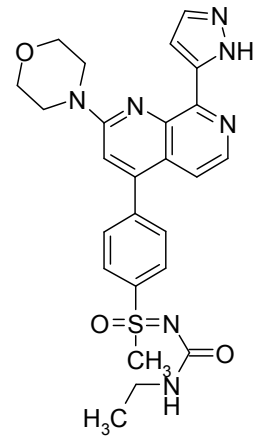


Se disolvió 4-[4-(metilsulfonimidoil)fenil]-2-(morfolin-4-il)-8-{1-[(2)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridina (100 mg, 0,19 mmol) en

DCM (6 mL). Se agregó trietilamina (39 mg, 0,39 mmol) e isocianato de etilo (27 mg, 0. 39 mmol). La reacción se agitó durante 16h a temperatura ambiente y se agregó trietilamina (195 mg, 3,89 mmol) e isocianato de etilo (135 mg, 1,95 mmol). La reacción se agitó durante 16h a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se disolvió en DMF (6 mL) y se agregó trietilamina (195 mg, 3,89 mmol) e isocianato de etilo (135 mg, 1,95 mmol). La reacción se agitó durante 48h a 60°C. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano 100% hasta AcOEt 100% hasta MeOH 20%). El compuesto del título se obtuvo con 78% de rendimiento (93 mg). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,99 (t, 3H), 1,40 - 1,66 (m, 3H), 1,99 (s, 2H), 2,34 - 2,45 (m, 1H), 2,90 - 3,04 (m, 2H), 3,23 - 3,29 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,72 (s, 9H), 6,09 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,39 (d, 1H).

Paso b:

1-etil-3-(metil{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}oxido-□^{6}-sulfaniliden)urea

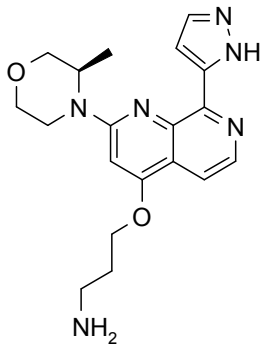


Se disolvió (metil{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}oxido-λ^6-sulfaniliden)cianamida (93 mg, 46 mmol) en DCM (3 mL) y se agregó HCl 3M (2 mL). La reacción se agitó 16h a temperatura ambiente y luego se detuvo con $NaHCO_3$ saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexano 100% hasta AcOEt 100% hasta MeOH 20%) y el compuesto del título se obtuvo con 85% de rendimiento (68 mg). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,99 (t, 3H), 2,90 - 3,03 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,80 (s, 8H), 7,00 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,43 (br. s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,65 (br. s, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 13,37 - 13,47 (m, 1H).

Ejemplo 193

3-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-

1,7-naftiridin-4-il}oxi)propan-1-amina



Se disolvió [3-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)propil]carbamato de tert-butilo (80 mg, 0,15 mmol) en DCM (2 mL) y se agregó TFA (0,22 mL, 2,9 mmol). La reacción se agitó 2h a temperatura ambiente y se detuvo con $NaHCO_3$ saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó (filtro de silicio) y se concentró bajo presión reducida.

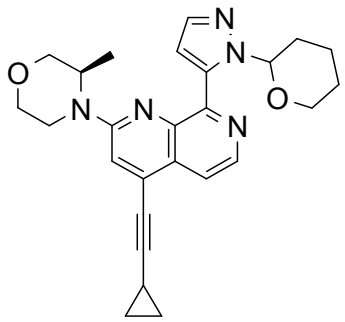
El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (sistema ACN/H_2O/ácido fórmico). El compuesto del título se obtuvo con 18% de rendimiento (10 mg). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,27 (d, 3H), 2,11 (quin, 2H), 2,99 (t, 2H), 3,30 (dt, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,36 (t, 2H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,30 - 8,41 (m, 2H).

Ejemplo 194

4-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a:

4-(ciclopropiletinil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridina



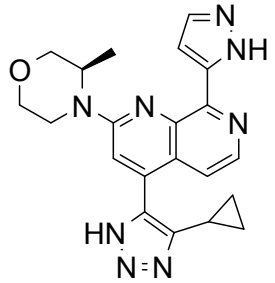
Se disolvieron trifluorometansulfonato de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-ilo (150 mg, 284 µmol), ioduro de cobre (I) (5,53 mg, 98 % de pureza, 28,4 µmol) y trietilamina (790 µl, 5,7 mmol) en acetonitrilo (4,0 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con argón. Se agregó etinilciclopropano (74 µl, 98 % de pureza, 850 µmol) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (8,15 mg, 98 % de pureza, 11,4 µmol) en forma secuencial y la reacción se agitó durante 16h a 45°C. La reacción luego se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y agua y la fase acuosa se extrajo 3x con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron

(filtro de silicona) y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (mezcla Hex/EtOAc) y el compuesto del título se obtuvo con 87% de rendimiento (110 mg).

1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,90 - 0,98 (m, 2H), 1,01 - 1,08 (m, 2H), 1,15 - 1,22 (m, 3H), 1,39 - 1,50 (m, 2H), 1,52 - 1,65 (m, 1H), 1,72 - 1,81 (m, 1H), 1,94 - 2,01 (m, 2H), 2,31 - 2,39 (m, 1H), 3,11 - 3,30 (m, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 1H), 3,56 - 3,64 (m, 1H), 3,65 - 3,77 (m, 2H), 3,90 - 3,98 (m, 1H), 4,07 - 4,16 (m, 1H), 4,42 - 4,53 (m, 1H), 6,07 (ddd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,44 (d, 1H).

Paso b:

4-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina



Se disolvió 4-(ciclopropiletinil)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridina (70,0 mg, 158 µmol) en tert-butanol (1,8 mL) y agua (1,8 mL). Se agregó azida de sodio (10,3 mg, 158 µmol) y la mezcla

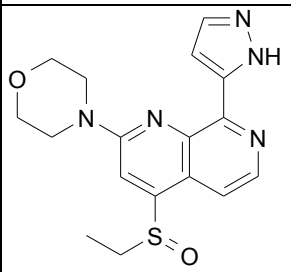
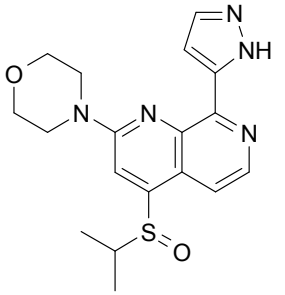
se agitó durante 5 min. a temperatura ambiente. Se agregó sulfato de cobre (II) hidratado (19,7 mg, 78,9 µmol) y (+)-L-ascorbato de sodio (15,6 mg, 78,9 µmol) y la mezcla se agitó durante 16h a 100°C.

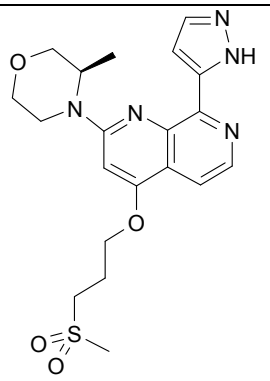
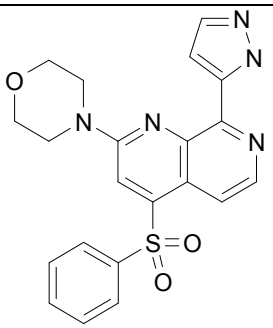
La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con H_2O. La fase orgánica se secó y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de H_2O/ACN/ácido fórmico). El compuesto del título se obtuvo con 1% de rendimiento (1 mg).

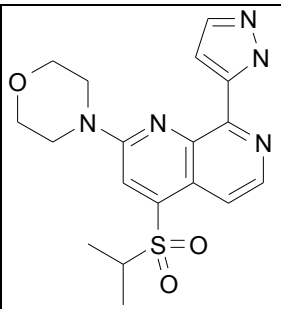
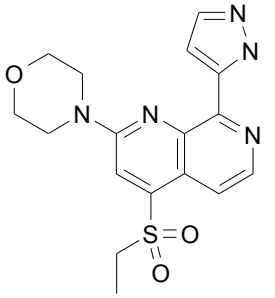
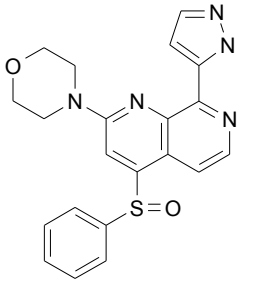
1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,82 - 0,89 (m, 2H), 0,94 - 1,00 (m, 2H), 1,22 - 1,29 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 1,89 - 1,99 (m, 1H), 3,52 - 3,65 (m, 2H), 3,71 - 3,77 (m, 1H), 3,81 - 3,86 (m, 1H), 4,07 (dd, 1H), 4,17 - 4,24 (m, 1H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,44 (br. s., 1H).

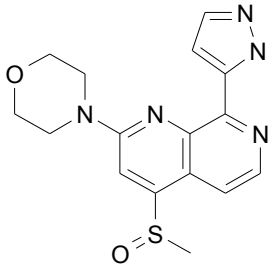
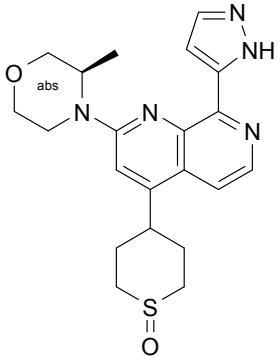
Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con el Esquema 3 y análogamente al Ejemplo 54.

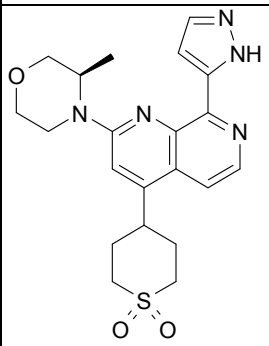
Tabla 1

Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
195		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,12 (t, 3H), 2,86 - 2,97 (m, 1H), 3,23 - 3,29 (m, 1H), 3,81 (s, 8H), 7,41 (s, 1H), 7,61 - 7,68 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 13,43 (s, 1H). 4-etilsulfinil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
196		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 0,94 (d, 3H), 1,40 (d, 3H), 3,18 - 3,27 (m, 1H), 3,81 (d, 8H), 7,41 (s, 1H), 7,63 - 7,71 (m, 3H), 8,41 (d, 1H), 13,45 (s, 1H). 2-(morfolin-4-il)-4-[propan-2-ilsulfinil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

197		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,27 (d, 3H), 2,25 - 2,35 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 2H), 3,56 (td, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,56 - 4,65 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,36 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[3-(metilsulfonil)propoxi]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
198		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,83 (s, 8H), 7,35 (br. s., 1H), 7,54 (t, 3H), 7,62 (br. s., 1H), 7,71 (d, 1H), 7,89 - 7,95 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 13,38 (br. s, 1H). 2-(morfolin-4-il)-4-(fenilsulfonil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

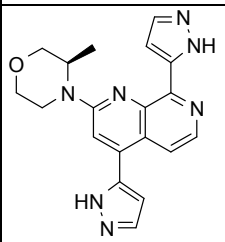
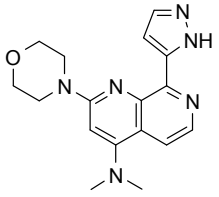
199		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,25 (d, 6H), 3,69 (spt, 1H), 3,80 (br. s., 8H), 7,37 (br. s, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 13,46 (br. s, 1H). 2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-ilsulfonil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
200		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,19 (t, 3H), 3,56 (q, 2H), 3,80 (s, 8H), 7,37 (br. s, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 7,91 (br. s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 13,44 (br. s, 1H). 4-(etilsulfonil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
201		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,83 (s, 8H), 7,30 (br. s, 1H), 7,60 - 7,69 (m, 3H), 7,72 - 7,77 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,12 - 8,17 (m,

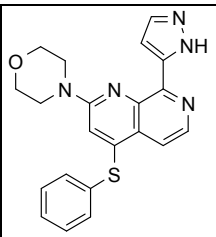
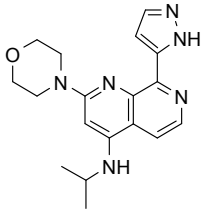
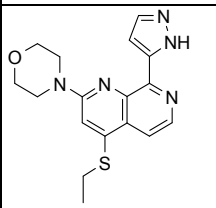
		2H), 8,21 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,40 (br. s, 1H). 2-(morfolin-4-il)-4-(fenilsulfinil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
202		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,93 (s, 3H), 3,80 (s, 8H), 7,39 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H). 4-(metilsulfinil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
203		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,20 - 1,32 (m, 3H), 1,79 - 1,88 (m, 1H), 2,55 - 2,65 (m, 1H), 2,83 - 2,97 (m, 1H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 3,17 - 3,30 (m, 1H), 3,29 - 3,38 (m, 2H), 3,44 - 3,62 (m, 2H), 3,64 - 3,75 (m, 2H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 3,99 - 4,08 (m, 1H), 4,14 - 4,24 (m, 1H), 4,56 - 4,70 (m, 1H),

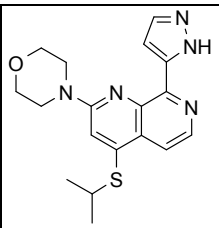
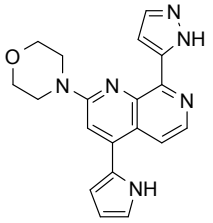
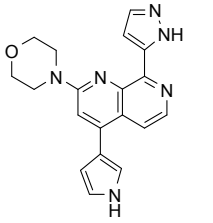
		7,29 - 7,41 (m, 2H), 7,58 - 7,88 (m, 2H), 8,31 - 8,41 (m, 1H), 13,37 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
204		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,20 - 1,31 (m, 3H), 2,11 - 2,21 (m, 1H), 2,25 - 2,40 (m, 1H), 2,96 - 3,04 (m, 1H), 3,14 - 3,24 (m, 1H), 3,26 - 3,37 (m, 2H), 3,43 - 3,60 (m, 3H), 3,65 - 3,74 (m, 1H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 3,96 - 4,08 (m, 2H), 4,14 - 4,26 (m, 1H), 4,56 - 4,71 (m, 1H), 5,79 (t, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 7,58 - 7,91 (m, 2H), 8,38 (dd, 1H), 13,32 - 13,43 (m, 1H). 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

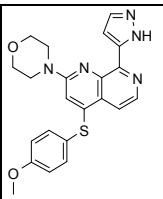
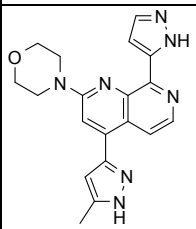
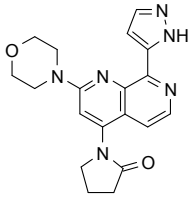
Los siguientes compuestos de la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con el Esquema 4 y análogamente a los Ejemplos 63, 70, 85 y 107.

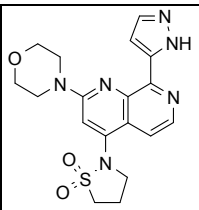
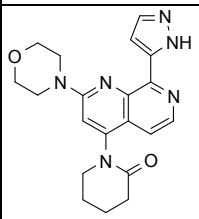
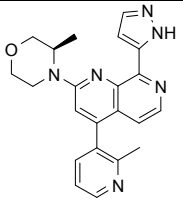
Tabla 2

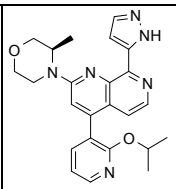
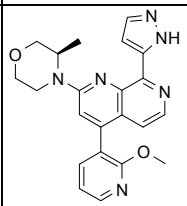
Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
205		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,38 (dd, 1H), 3,59 (dt, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,62 - 4,71 (m, 1H), 7,00 (br. s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,99 (br. s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,49 - 8,57 (m, 1H), 12,95 - 13,63 (m, 2H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4,8-di(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
206		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,97 (s, 6H), 3,70 (t, 4H), 3,78 (t, 4H), 6,68 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,07 - 13,60 (m, 1H). N,N-dimetil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina

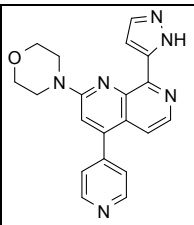
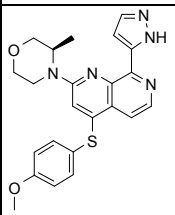
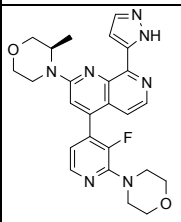
207		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,50 - 3,59 (m, 4H), 3,69 - 3,77 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,46 - 7,59 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,38 (d, 1H). 2-(morfolin-4-il)-4-(fenilsulfanil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
208		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,27 (d, 6H), 3,59 - 3,67 (m, 4H), 3,73 - 3,82 (m, 4H), 3,90 - 4,01 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 13,38 (br. s., 1H). 2-(morfolin-4-il)-N-(propan-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
209		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,38 (t, 3H), 3,27 (q, 2H), 3,74-3,8 (m, 8H), 7,21 (s, 1H), 7,37 (br. s., 1H), 7,61 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,37 (br. s., 1H). 4-(etilsulfanil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

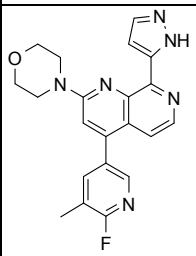
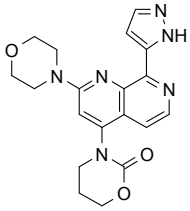
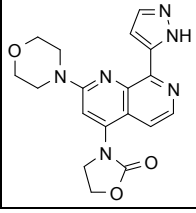
210		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,40 (d, 6H), 3,74-3,80 (m, 8H), 4,02 (spt, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,36 (br. s., 1H), 7,62 (br. s, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,36 (br. s., 1H). 2-(morfolin-4-il)-4-(propan-2-ilsulfanil)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
211		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,73 - 3,86 (m, 8H), 6,29 - 6,36 (m, 1H), 6,68 - 6,74 (m, 1H), 7,11 - 7,17 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,66 (br. s, 1H), 13,36 (br. s, 1H). 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1H-pirrol-2-il)-1,7-naftiridina
212		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,71 - 3,87 (m, 8H), 6,53 - 6,58 (m, 1H), 6,97 - 7,01 (m, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 3H), 7,62 (br. s, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 11,37 (br. s, 1H), 13,37 (br. s, 1H). 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1H-pirrol-3-il)-1,7-naftiridina

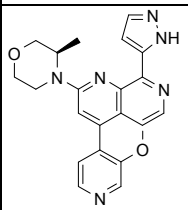
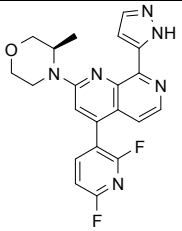
213		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,49 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 3,83 (s, 3H), 6,71 (s, 1H), 7,10 - 7,16 (m, 2H), 7,36 (br. s, 1H), 7,56 - 7,65 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 13,39 (br. s, 1H). 4-[(4-metoxifenil)sulfanil]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
214		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,35 (s, 3H), 3,79 (d, 8H), 6,74 (s, 1H), 7,38 (br. s., 1H), 7,63 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 13,06 (br. s., 1H), 13,37 (br. s, 1H). 4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
215		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,25 (q, 2H), 2,55 (d, 2H), 3,77 (dd, 8H), 3,92 (t, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,39 (s, 1H). 1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]pirrolidin-2-ona

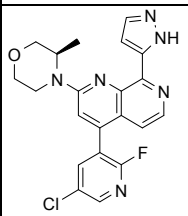
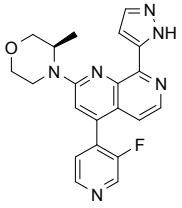
216		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,54 - 2,58 (m, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,71 - 3,86 (m, 8H), 4,00 (t, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 13,34 (br. s, 1H). 4-(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
217		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,86 - 2,05 (m, 4H), 2,36 - 2,65 (m, 2H), 3,45 - 3,54 (m, 1H), 3,71 - 3,84 (m, 9H), 7,36 - 7,43 (m, 2H), 7,59 - 7,64 (m, 2H), 8,34 (d, 1H), 13,34 - 13,42 (m, 1H). 1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperidin-2-ona
218		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (t, 3H), 2,25 (d, 3H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 3,67 - 3,76 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 4,00 - 4,09 (m, 1H), 4,17 - 4,27 (m, 1H), 4,57 - 4,67 (m, 1H), 6,93 - 6,99 (m, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 13,42 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(2-metilpiridin-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

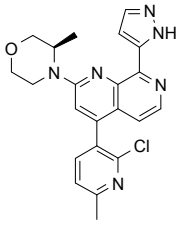
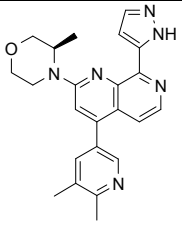
219		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,13 (dd, 6H), 1,26 - 1,34 (m, 3H), 3,33 - 3,39 (m, 1H), 3,57 (dt, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,82 (br. d, 1H), 4,04 (dd, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,57 - 4,65 (m, 1H), 5,34 (spt, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,41 (br. s, 1H), 7,45 (br. s, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,34 (dd, 1H), 13,38 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
220		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,34 (dt, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,67 - 3,74 (m, 1H), 3,80 (s, 4H), 4,03 (d, 1H), 4,16 - 4,23 (m, 1H), 4,58 - 4,66 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,63 (br. s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 13,39 (s, 1H). 4-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

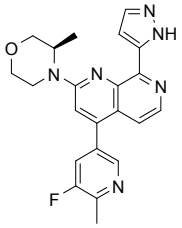
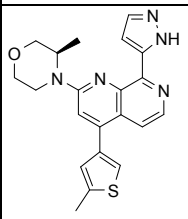
221		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,79 (s, 8H), 7,34 - 7,45 (m, 2H), 7,52 - 7,68 (m, 4H), 8,34 (d, 1H), 8,79 (dd, 2H), 13,42 (s, 1H). 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(piridin-4-il)-1,7-naftiridina
222		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,13 (d, 3H), 3,13 - 3,25 (m, 1H), 3,43 - 3,53 (m, 1H), 3,57 - 3,65 (m, 1H), 3,71 - 3,78 (m, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 4H), 3,95 - 4,01 (m, 1H), 4,08 - 4,17 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 13,38 (br. s, 1H). 4-[(4-metoxifenil)sulfanil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
223		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,33 - 3,40 (m, 1H), 3,41 - 3,49 (m, 4H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,78 (m, 5H), 3,79 - 3,85 (m, 1H), 3,99 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 1H), 4,57 - 4,68 (m, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,42 (br. s, 1H), 7,52 - 7,68 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,33

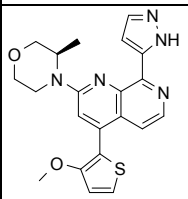
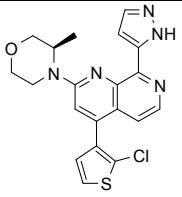
		(d, 1H), 13,40 (br. s, 1H). 4-[3-fluoro-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
224		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,12 (s, 3H), 3,79 (s, 8H), 7,01 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 13,39 (br. s, 1H). 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
225		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,77 (d, 8H), 4,20 (br. s., 2H), 4,61 (br. s., 2H), 7,31 - 7,42 (m, 1H), 7,64 (br. s., 3H), 8,36 (br. s., 1H), 13,30 - 13,48 (m, 1H) 3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1,3-oxazinan-2-ona
226		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,14 - 2,32 (m, 2H), 3,72 - 3,83 (m, 9H), 4,41 - 4,60 (m, 2H), 7,37

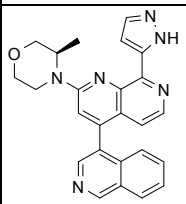
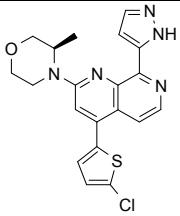
		(s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 - 7,66 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,27 - 13,54 (m, 1H). 3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona
227		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,34 - 3,39 (m, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,74 (m, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 4H), 3,99 - 4,07 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 4,57 - 4,66 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 3H), 7,64 (br. s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 13,40 (br. s, 1H). 4-(3-metoxipiridin-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
228		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,30 - 3,41 (m, 1H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,68 - 3,74 (m, 1H), 3,80 - 3,85 (m, 1H), 4,01 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 4,57 - 4,66 (m, 1H), 7,25

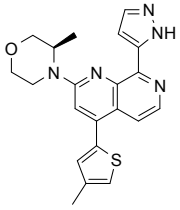
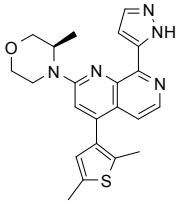
		(dd, 1H), 7,39 - 7,48 (m, 2H), 7,62 - 7,67 (m, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (q, 1H). 4-(2,6-difluoropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
229		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,31 (d, 3H), 3,37 - 3,41 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,79 - 3,87 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 4,56 - 4,67 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,41 (br. s, 1H), 7,62 - 7,70 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,55 (br. s, 1H). 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
230		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,34 - 3,42 (m, 1H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,67 - 3,76 (m, 1H), 3,81 (s, 1H), 4,00 - 4,09 (m, 1H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,60 - 7,72 (m, 3H),

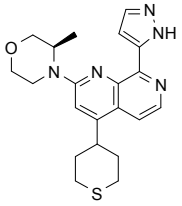
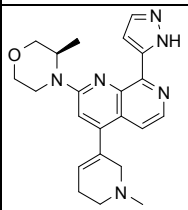
		8,33 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 13,44 (br. s., 1H). 4-(3-fluoropiridin-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
231		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (t, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,77 - 3,86 (m, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 1H), 4,55 - 4,64 (m, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,42 (br. s., 1H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H). 4-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
232		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,28 - 3,40 (m, 1H), 3,50 - 3,62 (m, 1H), 3,66 - 3,76 (m, 1H), 3,78 - 3,87 (m, 1H), 4,00 - 4,09 (m, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 1H), 4,60 - 4,71 (m, 1H), 7,36 - 7,49

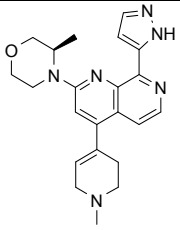
		(m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 13,43 (s, 1H). 4-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
233		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 2,57 (d, 3H), 3,29 - 3,40 (m, 1H), 3,50 - 3,62 (m, 1H), 3,66 - 3,76 (m, 1H), 3,78 - 3,87 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 1H), 4,61 - 4,71 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 13,43 (br. s, 1H). 4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
234		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,56 (d, 3H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 4,59 - 4,69 (m,

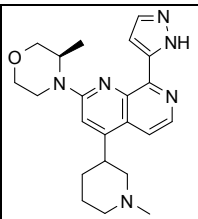
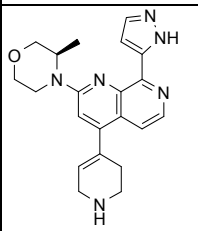
		1H), 7,18 (t, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 2H), 7,60 - 7,70 (m, 3H), 8,35 (d, 1H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(5-metiltiofen-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
235		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 3,27 - 3,38 (m, 1H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 4H), 4,00 - 4,07 (m, 1H), 4,10 - 4,19 (m, 1H), 4,55 - 4,63 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,32 (br. s, 1H). 4-(3-metoxitiofen-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
236		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,29 - 3,39 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,74 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 4,01 - 4,07 (m, 1H), 4,17 - 4,25 (m, 1H), 4,57 - 4,66 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,42 (br. s,

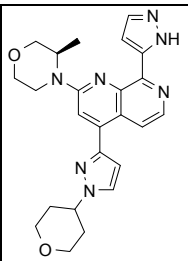
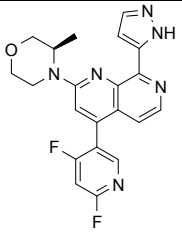
		1H), 7,50 (br. s, 1H), 7,61 - 7,66 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H). 4-(2-clorotiofen-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
237		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,32 (dd, 3H), 3,34 - 3,42 (m, 1H), 3,53 - 3,63 (m, 1H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,77 - 3,84 (m, 1H), 4,04 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,60 - 4,70 (m, 1H), 6,81 - 6,87 (m, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,63 - 7,68 (m, 2H), 7,69 - 7,80 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,26 - 8,33 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,52 (s, 1H), 13,44 (br. s, 1H). 4-(isoquinolin-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
238		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 3,35 - 3,39 (m, 1H), 3,50 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,77 - 3,86 (m, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m,

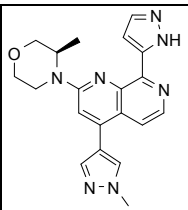
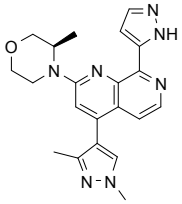
		1H), 4,60 - 4,68 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H). 4-(5-clorotiofen-2-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
239		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,34 (d, 3H), 3,35 - 3,41 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,69 - 3,75 (m, 1H), 3,80 - 3,87 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 4,60 - 4,68 (m, 1H), 7,39 - 7,43 (m, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(4-metiltiofen-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
240		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,24 - 3,31 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 3,68 - 3,74 (m, 1H), 3,77 - 3,84 (m, 1H), 3,99 -

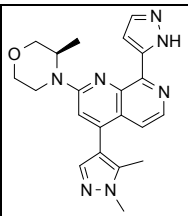
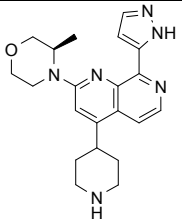
		4,09 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 1H), 4,55 - 4,67 (m, 1H), 6,79 - 6,84 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H). 4-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
241		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,22 - 1,36 (m, 3H), 1,86 - 2,03 (m, 2H), 2,11 (t, 2H), 2,63 - 2,78 (m, 2H), 2,95 - 3,08 (m, 2H), 3,22 - 3,32 (m, 1H), 3,36 - 3,44 (m, 1H), 3,57 (td, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,99 - 4,12 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,59 - 4,71 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,34 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1,7-naftiridina
242		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,27 (d, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,16 (br.

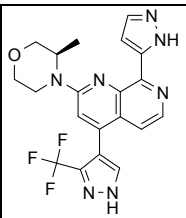
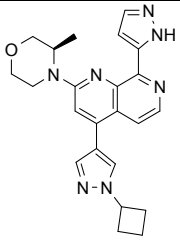
		s., 2H), 3,25 - 3,32 (m, 1H), 3,55 (td, 1H), 3,66 - 3,73 (m, 1H), 3,77 - 3,86 (m, 1H), 4,03 (dd, 1H), 4,14 - 4,21 (m, 1H), 4,57 - 4,68 (m, 1H), 5,90 (dt, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (br. s., 1H), 7,62 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 13,38 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
243		1H-RMN (400MHz, METANOL-d4): d [ppm]= 1,38 (d, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,57 - 2,63 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 3,20 - 3,26 (m, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 1H), 3,64 - 3,73 (m, 1H), 3,79 - 3,92 (m, 2H), 4,06 - 4,17 (m, 2H), 4,53 - 4,63 (m, 1H), 5,86 - 5,91 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,32 (d, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

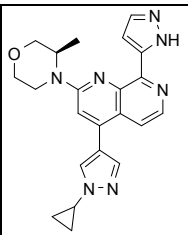
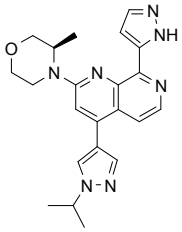
244		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,27 (dd, 3H), 1,62 (td, 1H), 1,71 - 1,81 (m, 2H), 1,88 (d, 1H), 1,99 - 2,09 (m, 1H), 2,18 (td, 1H), 2,24 (d, 3H), 2,79 - 2,92 (m, 2H), 3,24 - 3,31 (m, 1H), 3,41 - 3,51 (m, 1H), 3,57 (td, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,57 - 4,65 (m, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 13,33 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-metilpiperidin-3-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
245		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,21 - 1,30 (m, 4H), 2,34 - 2,40 (m, 1H), 2,41 - 2,48 (m, 1H), 2,97 - 3,02 (m, 1H), 3,25 - 3,31 (m, 1H), 3,40 - 3,46 (m, 2H), 3,50 - 3,60 (m, 1H), 3,66 - 3,74 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 3,99 - 4,07 (m, 1H), 4,12 - 4,21 (m, 1H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 5,86 - 5,93 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 13,38 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,7-naftiridina

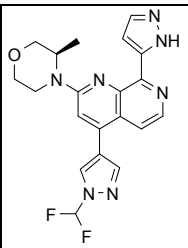
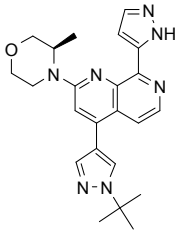
246		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 1,64 - 1,93 (m, 2H), 2,04 - 2,19 (m, 2H), 3,19 - 3,27 (m, 2H), 3,36 - 3,43 (m, 1H), 3,53 - 3,64 (m, 1H), 3,68 - 3,77 (m, 1H), 3,78 - 3,90 (m, 3H), 4,02 - 4,10 (m, 1H), 4,10 - 4,18 (m, 1H), 4,19 - 4,29 (m, 1H), 4,56 - 4,68 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,45 (br. s., 1H), 7,56 (s, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 13,45 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-1,7-naftiridina
247		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (s, 3H), 3,34 - 3,41 (m, 1H), 3,51 - 3,63 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,80 - 3,87 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 4,59 - 4,67 (m, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 13,44 (br. s, 1H). 4-(4,6-difluoropiridin-3-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

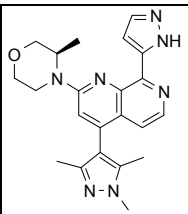
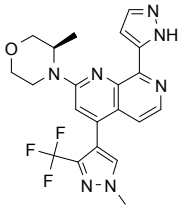
248		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,30 - 3,38 (m, 1H) 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,80 - 3,87 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,06 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,31 - 8,40 (m, 2H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
249		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,27 - 3,40 (m,1H), 3,53 - 3,63 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,41 (br. s., 1H). 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

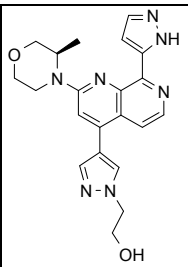
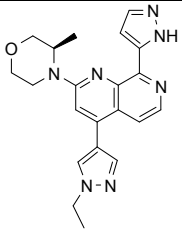
250		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,29 - 3,33 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,05 (dd, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,42 (br. s., 1H), 7,49 (d, 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,65 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,41 (br. s., 1H). 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
251		1H-RMN (400MHz, CLOROFORMO-d): d [ppm]= 1,38 - 1,46 (m, 4H), 1,77 - 1,87 (m, 2H), 1,96 - 2,06 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 3,27 - 3,39 (m, 2H), 3,53 (td, 1H), 3,72 (td, 1H), 3,82 - 4,05 (m, 3H), 4,18 (dd, 1H), 4,36 - 4,47 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,43 - 8,49 (m, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(piperidin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

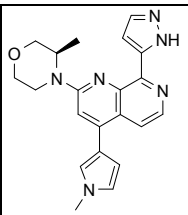
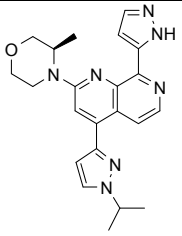
252		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 3,36 - 3,44 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,64 - 7,66 (m, 1H), 8,33 (s, 2H), 13,41 (br. s., 1H), 14,11 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1,7-naftiridina
253		1H-RMN (400MHz, CLOROFORMO-d): d [ppm]= 1,46 (d, 3H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 2,56 - 2,72 (m, 4H), 3,57 (td, 1H), 3,74 (td, 1H), 3,86 - 3,98 (m, 2H), 4,04 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,91 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,46 (d, 1H). 4-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

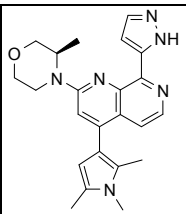
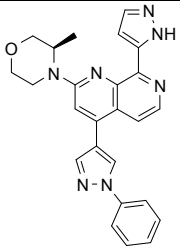
254		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,00 - 1,08 (m, 2H), 1,14 - 1,20 (m, 2H), 1,28 (d, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,80 - 3,89 (m, 2H), 4,02 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,23 (m, 1H), 4,60 - 4,69 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 13,38 (br. s, 1H). 4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
255		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 1,52 (d, 6H), 3,29 - 3,39 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,80 - 3,87 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 4,57 - 4,69 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,34 - 8,41 (m, 2H), 13,38 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

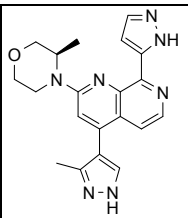
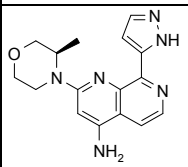
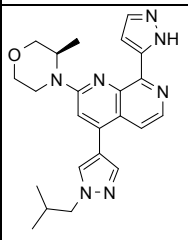
256		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,29 - 3,40 (m, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,81 - 3,87 (m, 1H), 4,02 - 4,08 (m, 1H), 4,19 - 4,26 (m, 1H), 4,62 - 4,70 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 13,41 (br. s, 1H). 4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
257		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 1,63 (s, 9H), 3,34 - 3,39 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,85 (d, 1H), 4,07 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,46 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 13,39 (br. s., 1H). 4-(1-tert-butil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

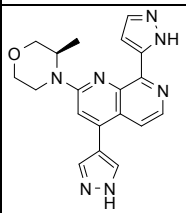
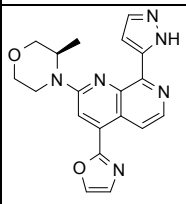
258		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 2,02 (d, 3H), 2,12 (d, 3H), 3,27 - 3,33 (m, 1H), 3,51 - 3,65 (m, 1H), 3,69 - 3,76 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,79 - 3,85 (m, 1H), 4,00 - 4,11 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,53 - 4,67 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1,7-naftiridina
259		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,27 (d, 3H), 3,28 -3,38 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,02 - 4,11 (m, 4H), 4,17 (d, 1H), 4,50 - 4,59 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (br. s., 1H), 7,44 (s, 1H), 7,63 (br. s., 1H), 8,28 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

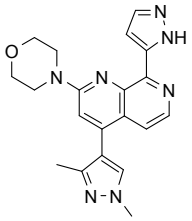
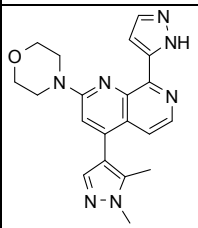
260		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,69 - 3,75 (m, 1H), 3,80 - 3,87 (m, 3H), 4,06 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,65 (d, 1H), 5,00 (br. s., 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,37 (br. s., 1H). 2-(4-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1H-pirazol-1-il)etanol
261		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 1,48 (t, 3H), 3,33 - 3,40 (m, 1H), 3,53 - 3,62 (m, 1H), 3,69 - 3,76 (m, 1H), 3,80 - 3,88 (m, 1H), 4,02 - 4,10 (m, 1H), 4,17 - 4,23 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 4,61 - 4,70 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,35 - 8,40 (m, 2H), 13,39 (br. s, 1H). 4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

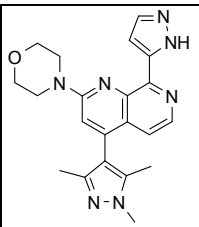
262		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,27 (d, 3H), 3,25 - 3,32 (m, 1H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,68 - 3,77 (m, 4H), 3,81 (s, 1H), 4,01 - 4,08 (m, 1H), 4,14 - 4,21 (m, 1H), 4,57 - 4,66 (m, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,12 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
263		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 1,52 (d, 6H), 3,27 - 3,42 (m, 1H), 3,57 (td, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,56 - 4,72 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,35 - 8,42 (m, 2H), 13,40 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

264		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,27 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,26 - 3,32 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,51 - 4,60 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 13,38 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-il)-1,7-naftiridina
265		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,32 (d, 3H), 3,36 - 3,43 (m, 1H), 3,59 (td, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,86 (d, 1H), 4,08 (dd, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,54 - 7,62 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,99 (dd, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 13,43 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

266		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,26 (br. s., 3H), 3,58 (td, 1H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,42 (br. s., 1H), 7,51 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,69 - 7,87 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,02 (br. s., 1H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
267		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,23 (d, 3H), 3,24 (td, 1H), 3,55 (td, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 13,40 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina
268		1H-RMN (400MHz, CLOROFORMO-d): d [ppm]= 1,01 (d, 6H), 1,46 (d, 3H), 2,33 (dt, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,72 (td, 1H), 3,84 - 3,90

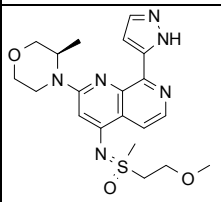
		(m, 1H), 3,90 - 3,97 (m, 1H), 3,99 - 4,08 (m, 3H), 4,18 (dd, 1H), 4,42 - 4,50 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,71 - 7,75 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,44 (d, 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
269		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,30 - 3,38 (m, 1H), 3,53 - 3,62 (m, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,03 - 4,09 (m, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 13,37 (br. s., 1H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1H-pirazol-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
270		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,31 (d, 3H), 3,40 - 3,44 (m, 1H), 3,55 - 3,64 (m, 1H), 3,71 - 3,77 (m, 1H), 3,82 - 3,87 (m, 1H), 4,03 - 4,11 (m, 1H), 4,19 - 4,25 (m,

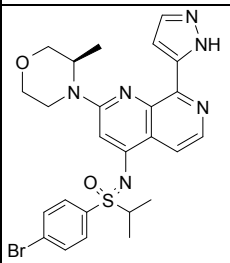
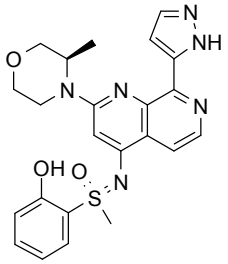
		1H), 4,62 - 4,69 (m, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,68 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 13,44 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(1,3-oxazol-2-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
271		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,16 (s, 3H), 3,72 - 3,84 (m, 8H), 3,88 (s, 3H), 7,35 - 7,43 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (br. s., 1H), 8,00 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,40 (br. s., 1H). 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
272		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,25 (s, 3H), 3,71 - 3,82 (m, 8H), 3,86 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,48 (d, 1H), 7,64 (s, 2H), 8,33 (d, 1H), 13,40 (br. s., 1H). 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

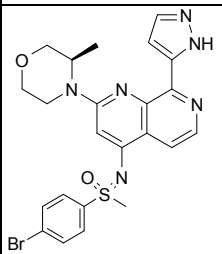
273		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,00 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,71 - 3,86 (m, 11H), 7,24 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,41 (br. s., 1H), 7,64 (s, 1H), 8,32 (d, 1H). 2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1,7-naftiridina

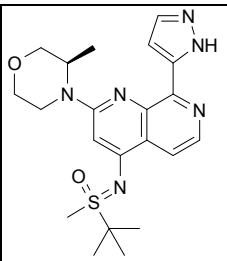
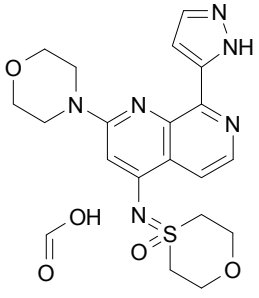
Los siguientes compuestos de la Tabla 3 se prepararon de acuerdo con el Esquema 6 y análogamente al Ejemplo 126.

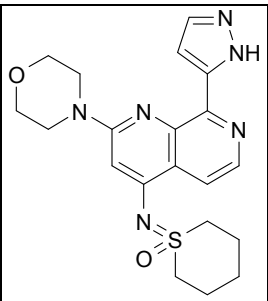
Tabla 3

Ejemplo	Estructura	RMN Nombre
274		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,25 (d, 3H), 3,23 - 3,29 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,35 - 3,41 (m, 1H), 3,43 (d, 2H), 3,56 (td, 1H), 3,67 - 3,74 (m, 1H), 3,78 - 3,92 (m, 5H), 3,95 - 4,08 (m, 2H), 4,34 - 4,47 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,36 (br. s., 1H).

		4-{[(2-metoxietil)(metil)oxido-□^{6}-sulfaniliden]amino}-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
275		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 0,94 (dd, 3H), 1,31 (dd, 3H), 1,48 (q, 3H), 3,03 - 3,15 (m, 1H), 3,41 - 3,52 (m, 1H), 3,53 - 3,92 (m, 4H), 3,93 - 4,10 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,79 (t, 2H), 7,84 - 7,91 (m, 2H), 8,06 (q, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,29 (br. s, 1H). 4-{[(4-bromofenil)(oxido)propan-2-il-□^{6}-sulfaniliden]amino}-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
276		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 0,80 - 1,18 (m, 3H), 3,61 - 3,66 (m, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,72 - 3,89 (m, 2H), 3,93 - 4,04 (m, 2H), 4,05 - 4,13 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,83 - 6,94 (m,

		1H), 6,96 - 7,05 (m, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,91 - 8,00 (m, 2H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 11,28 (br. s, 1H). 2-(metil-N-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}sulfonimidoil)fenol
277		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 0,81 (d, 1H), 1,17 (d, 2H), 3,06 - 3,18 (m, 1H), 3,42 - 3,54 (m, 1H), 3,55 - 3,67 (m, 1H), 3,68 - 3,79 (m, 4H), 3,81 - 3,92 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 1H), 4,09 - 4,18 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,84 - 7,90 (m, 2H), 7,91 - 7,99 (m, 2H), 8,03 (dd, 1H), 8,34 (dd, 1H), 13,31 (br. s, 1H). 4-{[(4-bromofenil)(metil)oxido-$\square^6$-sulfaniliden]amino}-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

278		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,22 - 1,29 (m, 3H), 1,55 (d, 9H), 3,25 - 3,30 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,80 - 3,86 (m, 1H), 3,94 - 4,09 (m, 2H), 4,33 - 4,48 (m, 1H), 6,83 - 6,93 (m, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,15 - 13,44 (m, 1H). 4-{[tert-butil(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]amino}-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina
279		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,59 - 3,67 (m, 6H), 3,77 - 3,86 (m, 6H), 3,96 (t, 2H), 4,13 - 4,20 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,33 (d, 1H). ácido fórmico - 4-óxido de N-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1,4λ^4-oxatian-4-imina (1:1)

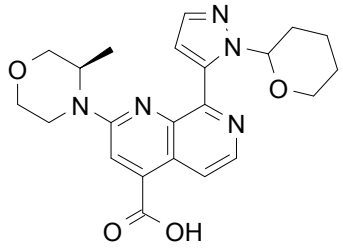
280		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,55 - 1,75 (m, 2H), 1,85 - 2,07 (m, 4H), 3,42 - 3,53 (m, 2H), 3,62 (t, 4H), 3,71 (d, 2H), 3,76 - 3,84 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,37 (s, 1H). 1-óxido de N-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]hexahidro-1□^{4}-tiopiran-1-imina

Ejemplo 281

3-metil-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}butan-2-ol

Paso a:

ácido 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-carboxílico

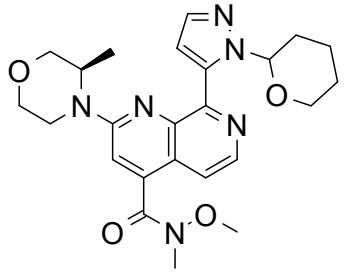


Se disolvió 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-

tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo (1,10 g, 2,51 mmol) en THF (11 mL) y metanol (5 mL9). Se agregó solución de NaOH (2,8 ml, 1,0 M, 2,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida y la fase acuosa se acidificó a pH 5 usando HCl 1M. La solución acuosa se liofilizó y el compuesto del título se obtuvo sin purificación adicional con 99% de rendimiento (1,10 g). 1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,18 (dd, 3H), 1,37 - 1,49 (m, 2H), 1,51 - 1,64 (m, 1H), 1,88 - 2,03 (m, 2H), 2,29 - 2,40 (m, 1H), 3,09 - 3,19 (m, 1H), 3,19 - 3,28 (m, 1H), 3,41 - 3,51 (m, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 3,66 - 3,78 (m, 2H), 3,89 - 4,00 (m, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,36 - 4,51 (m, 1H), 5,92 - 6,08 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,46 - 8,53 (m, 1H).

Paso b:

N-metoxi-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-carboxamida



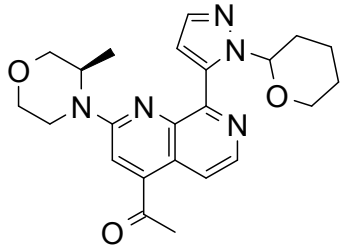
Se disolvió clorhidrato de N-metoximetanamina (1:1) (861 mg, 8,83 mmol) en DMF (20 mL). Se agregó N,N-diisopropiletilamina (3,1 ml, 18 mmol) y HATU (2,52 g, 6,62 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se agregó ácido 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-carboxílico (1,10 g, 85 % de pureza, 2,21 mmol) y la mezcla se agitó 16h a temperatura ambiente. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (3,1 ml, 18 mmol) y HATU (2,52 g, 6,62 mmol) nuevamente y la reacción se agitó durante 16h a temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución parcialmente saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre un filtro de silicona y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (desde Hx/EtOAc: 0-100% hasta EtOAc 100% hasta EtOAc/EtOH: 0-20%) y el compuesto del título se obtuvo con rendimiento cuantitativo.

1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,19 - 1,25 (m, 3H), 1,41 - 1,54 (m, 2H), 1,54 - 1,66 (m, 1H), 1,92 - 1,99 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 3,15 - 3,32 (m, 2H), 3,42 (br. s., 3H), 3,50 (br. s., 3H), 3,60 - 3,72 (m, 2H), 3,72 -

3,80 (m, 1H), 3,93 - 4,01 (m, 1H), 4,12 - 4,22 (m, 1H), 4,46 - 4,57 (m, 1H), 6,04 - 6,17 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 2H), 8,41 (d, 1H).

Paso c:

1-(2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-il)etanona



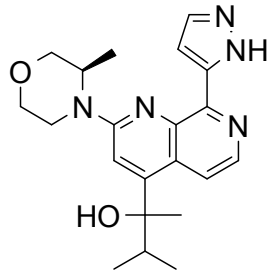
Se disolvió N-metoxi-N-metil-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-carboxamida (710 mg, 1,52 mmol) en THF y se enfrió a 0°C. Se agregó bromuro de metilmagnesio (1,5 ml, 3,0 M, 4,6 mmol) por goteo y la reacción se agitó a 0°C durante 30 min. y 1,5 h a temperatura ambiente. Se agregó bromuro de metilmagnesio (1,5 ml, 3,0 M, 4,6 mmol) nuevamente y la reacción se agitó durante 16h. La reacción se detuvo con NH_4Cl saturado y se extrajo con DCM. La fase orgánica se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional.

1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,23 (dd, 3H), 1,40

- 1,48 (m, 2H), 1,53 - 1,64 (m, 1H), 1,95 - 2,00 (m, 1H), 2,32 - 2,40 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 3,19 - 3,30 (m, 2H), 3,64 - 3,73 (m, 2H), 3,75 - 3,81 (m, 1H), 3,95 - 4,02 (m, 1H), 4,14 - 4,21 (m, 1H), 4,55 - 4,63 (m, 1H), 5,97 - 6,07 (m, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Paso d:

3-metil-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}butan-2-ol



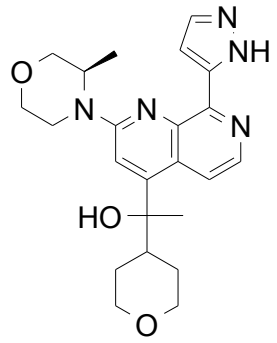
Se disolvió 1-(2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-il)etanona (33,0 mg, 78,3 µmol) en THF (2,0 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se agregó cloro(propan-2-il)magnesio (120 µl, 2,0 M, 230 µmol) por goteo. La mezcla se agitó a 0°C 0,5h y 1,5h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se agregó HCl acuoso 3M (0,5 mL). La mezcla se agitó durante 16h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre un filtro de silicio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se

purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de ACN/H_2O/NH_4OH) y el compuesto del título se obtuvo con 27% de rendimiento (9 mg).

1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,75 - 0,89 (m, 6H), 1,26 (d, 3H), 1,63 (d, 3H), 3,59 (t, 1H), 3,71 - 3,78 (m, 1H), 3,80 - 3,88 (m, 1H), 4,03 - 4,16 (m, 2H), 4,50 - 4,60 (m, 1H), 5,39 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,27 - 8,32 (m, 2H), 13,34 (br. s., 1H).

Ejemplo 282

1-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol

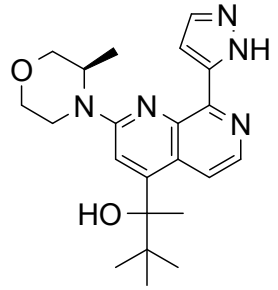


Se disolvió 1-(2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-il)etanona (33,0 mg, 78,3 µmol) en THF (2,0 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se agregó cloro(tetrahidro-2H-piran-4-il)magnesio (1,4 ml, 0,50 M, 710 µmol) por goteo. La mezcla se agitó a 0°C 0,5h y 1,5h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó cloro(tetrahidro-2H-piran-4-il)magnesio

(1,4 ml, 0,50 M, 710 µmol) nuevamente. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y 45 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se agregó HCl acuoso 3M (0,5 mL). La mezcla se agitó durante 72h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre un filtro de silicio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de ACN/H_2O/NH_4OH) y el compuesto del título se obtuvo con 23% de rendimiento (25 mg).
1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,25 (d, 4H), 1,34 - 1,45 (m, 2H), 1,45 - 1,56 (m, 1H), 1,64 - 1,68 (m, 3H), 2,24 - 2,35 (m, 1H), 3,06 - 3,24 (m, 2H), 3,26 - 3,32 (m, 1H), 3,57 (t, 1H), 3,69 - 3,90 (m, 5H), 4,02 - 4,14 (m, 2H), 4,48 - 4,58 (m, 1H), 5,48 (d, 1H), 7,33 (br. s., 1H), 7,45 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,24 - 8,34 (m, 2H), 13,33 (br. s., 1H).

Ejemplo 283

3,3-dimetil-2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}butan-2-ol

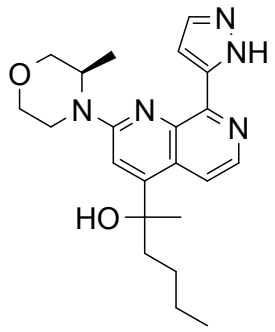


Se disolvió 1-(2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-il)etanona (33,0 mg, 78,3 µmol) en THF (2,0 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se agregó tert-butil(cloro)magnesio (710 µl, 1,0 M, 710 µmol) por goteo. La mezcla se agitó a 0°C 0,5h y 1,5h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se agregó HCl acuoso 3M (0,5 mL). La mezcla se agitó durante 72h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre un filtro de silicio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de ACN/H_2O/NH_4OH) y el compuesto del título se obtuvo con 24% de rendimiento (25 mg).

1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 0,94 (s, 9H), 1,14 - 1,30 (m, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,19 - 3,31 (m, 1H), 3,58 (t, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,75 - 3,86 (m, 1H), 3,98 - 4,17 (m, 2H), 4,53 (br. s., 1H), 5,59 (s, 1H), 7,10 (br. s., 1H), 7,31 (br. s., 1H), 7,58 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,92 (br. s., 1H), 13,30 (br. s., 1H).

Ejemplo 284

2-{2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}hexan-2-ol



Se disolvió 1-(2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-{1-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]-1H-pirazol-5-il}-1,7-naftiridin-4-il)etanona (33,0 mg, 78,3 µmol) en THF (2,0 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se agregó butil(cloro)magnesio (360 µl, 2,0 M, 710 µmol) por goteo. La mezcla se agitó a 0°C 0,5h y 1,5h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se agregó HCl acuoso 3M (0,5 mL). La mezcla se agitó durante 72h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre un filtro de silicio y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (mezcla de ACN/H_2O/NH_4OH) y el compuesto del título se obtuvo con 7% de rendimiento (7 mg).

1H-RMN (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 0,77 (td, 3H), 0,97 - 1,08 (m, 1H), 1,12 - 1,22 (m, 3H), 1,27 (d, 4H), 1,68 (d, 3H), 1,87 - 2,00 (m, 1H), 2,02 - 2,14 (m, 1H), 3,58 (t, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,01 - 4,16 (m, 2H), 4,55 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,47 (d,

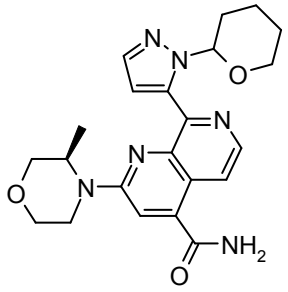
1H), 7,61 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,35 (br. s., 1H).

Ejemplo 285

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-3-il)-1,7-naftiridin-4-carboxamida

Paso a

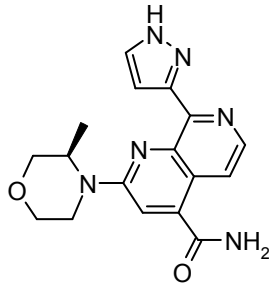
2-((*R*)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxamida



Se suspendió 2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-carbonitrilo (1,5g, 3,882 mmol) en 2-metoxietanol (15 ml). Luego se agregó KOH (0,653 g, 11,645 mmol) en agua (367 µl) y la reacción se agitó a 150°C durante 7 horas y a 130°C durante 14 horas. El solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de una mezcla de isopropanol (5 ml) y éter dietílico (25 ml). El compuesto del título se obtuvo mediante filtración como un sólido amarillo con 6% de rendimiento (95 mg). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 423,2, Rt = 3,01 min.

Paso b

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-3-il)-1,7-naftiridin-4-carboxamida



A 2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxamida (95 mg, 0,22 mmol) se agregó una gota de agua y ácido trifluoroacético (1 ml, 13 mmol). Luego de 2 horas el análisis por LCMS indicó la eliminación completa del grupo protector. El ácido trifluoroacético se retiró bajo presión reducida y el residuo se ajustó a pH 7 mediante la adición de solución acuosa de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con una mezcla de diclorometano / isopropanol (10 :1, 5 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía Flashmaster (25 g de gel de sílice 60, 30 µM) con cloroformo / metanol 90 :10 como eluyente. El compuesto del título se obtuvo con 19% de rendimiento (14 mg) como un sólido amarillo. Punto de fusión: 145–147 °C. ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] =1,40-1,41 (m, 3H), 3,49-3,52 (m, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,82-3,91

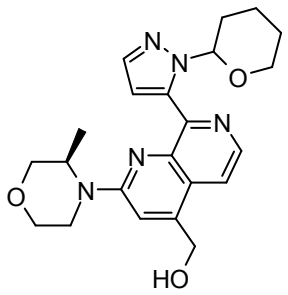
(m, 2H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,60-4,61 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,86-7,87 (m, 1H), 8,37-8,38 (m, 1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 339,2, Rt = 2,23 min.

Ejemplo 286

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

Paso a

{2-((R)-3-metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il}metanol

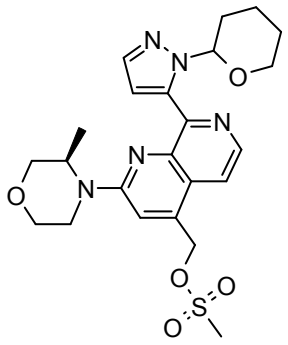


A una solución de 2-((*R*)-3-Metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-carboxilato de metilo (190,5 mg, 0,435 mmol) en THF absoluto (19 ml) se agregó solución de hidruro de diisobutilaluminio (1M en tolueno, 871 µl, 0,871 mmol) bajo argón a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1,5 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la fase

acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Flashmaster (gel de sílice 60, 30 µM) usando cloroformo / metanol 98 : 2 como eluyente. El compuesto del título se obtuvo con 66 % de rendimiento (118 mg). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 410,3, Rt = 3,07 min.

Paso b

metansulfonato de {2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}metilo

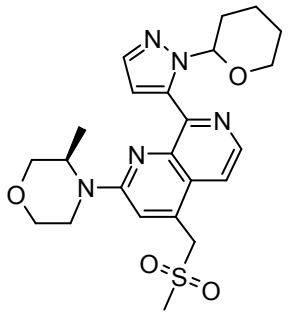


A una solución de {2-((R)-3-Metilmorfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-il}metanol (118 mg, 0,288 mmol) y trimetilamina (52 µl, 0,375 mmol) en THF absoluto (5 ml) se agregó por goteo bajo argón a 0°C cloruro de metansulfonilo (25 µl, 0,317 mmol) y la reacción se dejó agitar durante una hora a 0°C. Con intervalos de dos horas, se agregó más cloruro de metansulfonilo (3 x

25 µl, 0,317 mmol) y la reacción se dejó agitar durante otras 16 horas a temperatura ambiente. Luego de la adición de otra porción de cloruro de metansulfonilo (25 µl, 0,317 mmol) la reacción se agitó a 40°C durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se evaporó. El compuesto del título se obtuvo con rendimiento cuantitativo (219 mg) y se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LC-MS (método 1): m/z: [M+H]+ = 488,2, Rt = 3,32 min.

Paso c

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfonil)metil]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

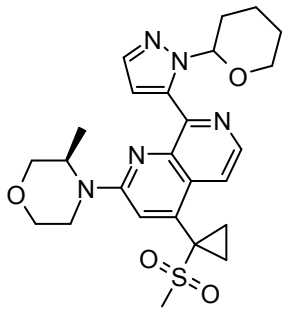


A una solución de metansulfonato de {2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}metilo (219 mg, 0,45 mmol) en DMSO absoluto (2 ml) se agregó en porciones metilsulfinato de sodio (161 mg, 1,572 mmol) y la reacción se dejó agitar a 120°C durante 20 minutos. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con

diclorometano (3 x 10 ml).Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Puri-Flash (25 g de gel de sílice 60, 30 µm) usando diclorometano / metanol 95 : 5 como eluyente. El compuesto del título se obtuvo con 40% de rendimiento (84 mg) como un sólido amarillo. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 472,3, Rt = 3,06 min.

Paso d

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina

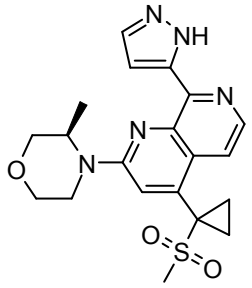


A una solución de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[(metilsulfonil)metil]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina (84 mg, 0,178 mmol), 1,2-dibromoetano (15 µl, 0,178 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (6 mg, 0,018 mmol) en THF absoluto (1,68 ml) se agregó una solución de NaOH (50% en agua, 185 µl) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La suspensión cambió a color verde

oscuro / marrón oscuro. Se agregó más 1,2-dibromoetano (15 µl, 0,178 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (6 mg, 0,018 mmol) y solución de NaOH (50% en agua, 185 µl) y la reacción se agitó a 60°C durante 5 horas. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Flashmaster (25 g de gel de sílice 60, 30 µm) usando diclorometano / metanol 95 : 5 como eluyente. El compuesto del título se obtuvo con 28% de rendimiento (25 mg) como un sólido amarillo. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 498,3, Rt = 3,27 min.

Paso e

2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina

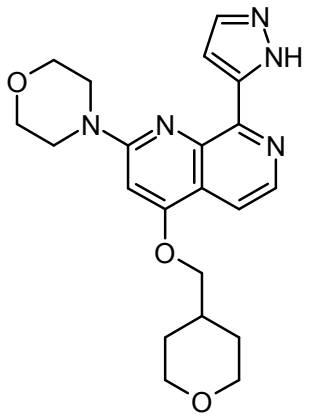


A una solución de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-[1-

(metilsulfonil)ciclopropil]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridina (25 mg, 0,05 mmol) en metanol (2 ml) se agregó HCl (2N en agua). La reacción se agitó durante 18 horas a 50°C. El análisis por LCMS indicó la eliminación completa del grupo protector. El metanol se retiró bajo presión reducida y el valor del pH del residuo se ajustó a 7 mediante la adición de solución acuosa de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con 73% de rendimiento (16 mg) como un sólido amarillo. Punto de fusión: 240-248 °C. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] =0,06-0,09 (m, 3H), 0,83-089 (m, 1H), 1,22-1,53 (m, 1H), 1,97-2,36 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,91-3,95 (m, 1H), 3,98-4,03 (m, 1H), 4,16-4,20 (m, 1H), 4,39-4,46 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,82-7,83 (m, 1H), 8,48-8,49 (m, 1H). LC-MS (método 1): m/z: $[M+H]^+$ = 414,2, Rt = 2,65 min.

Ejemplo 287

2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1,7-naftiridina

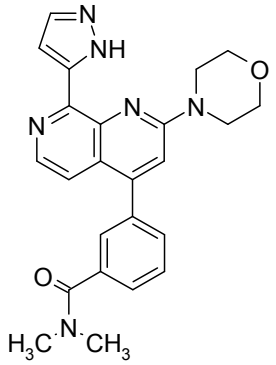


Una mezcla de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (75 mg, 0,1 mmol), 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (26,4 mg, 147,5 µmol) y carbonato de cesio (41,6 mg, 127,8 µM) en DMF (0,6 ml) se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó HCl concentrado (0,13 ml) lentamente (evolución de gas). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El solvente se evaporó y el residuo se extrajo con diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo después de la separación por HPLC con 3% de rendimiento (1 mg). ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2, picos seleccionados): δ [ppm] = 1,86 (m, 2H), 3,52 (m,

2H), 3,64 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,07 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Ejemplo 288

N,N-dimetil-3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida



A una solución de ácido [3-(dimetilcarbamoil)fenil]borónico (530 µl, 0,57 M, 300 µmol) en 0,52 mL de DMF se agregó trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[1,7]naftiridin-4-ilo (1,0 ml, 0,15 M, 150 µmol; Intermediario-3) en 1 mL de DMF, solución acuosa de carbonato de sodio (200 µl, 2,3 M, 450 µmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio(II) (400 µl, 0,038 M en DMF, 15 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 12 h.

A la mezcla de reacción cruda se agregó ácido clorhídrico acuoso (240 µl, 1,9 M, 470 µmol) y la

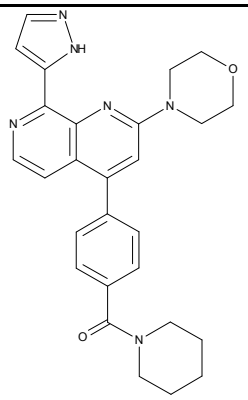
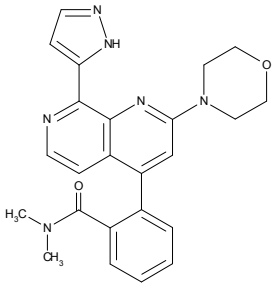
mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

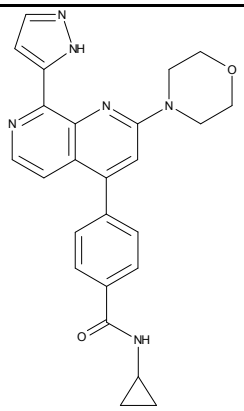
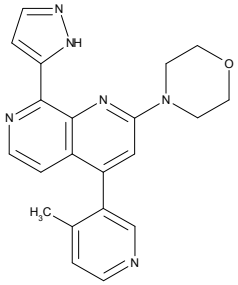
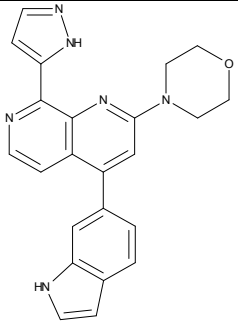
La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para dar 22 mg del producto como un material sólido.

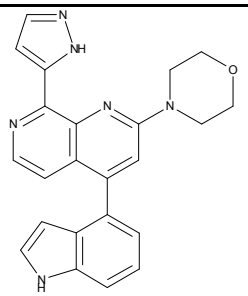
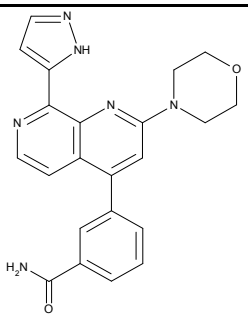
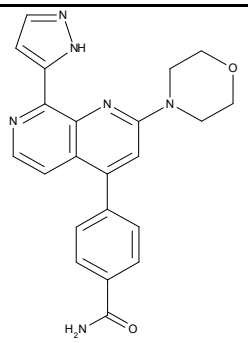
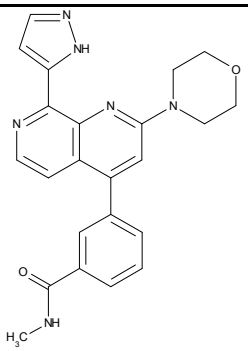
LC-MS Método 4: Rt = 0,75 min; MS (ESIpos) m/z = 429 $[M+H]^+$.

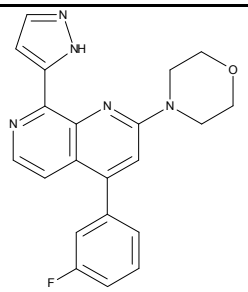
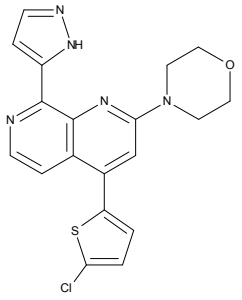
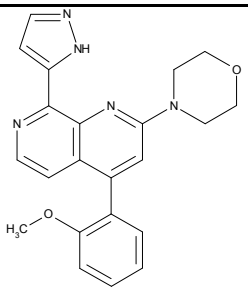
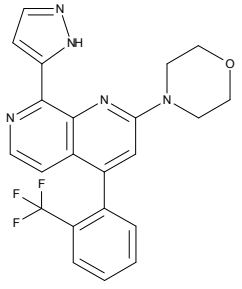
Los siguientes ejemplos (Tabla 4) se prepararon análogamente al Ejemplo 288:

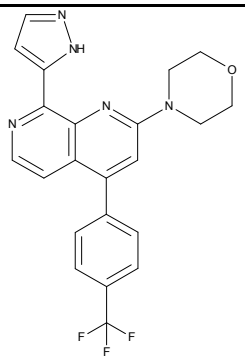
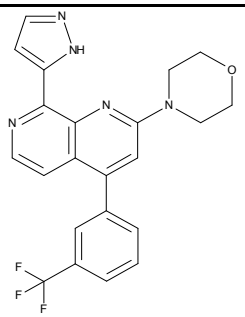
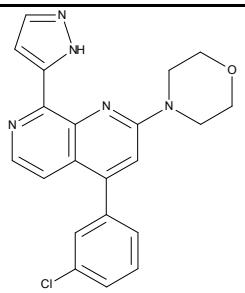
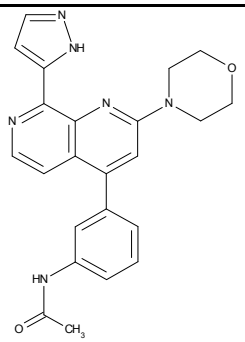
Tabla 4

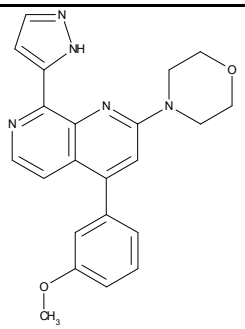
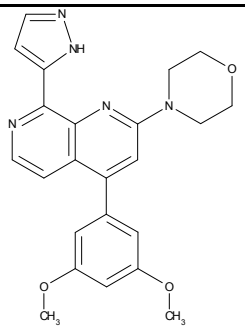
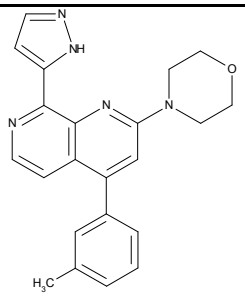
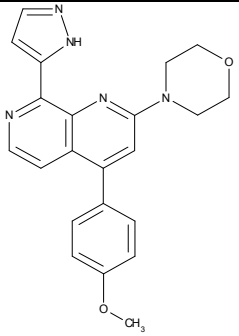
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
289		{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}(piperidin-1-il)metanona	0,88	469
290		N,N-dimetil-2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida	0,74	429

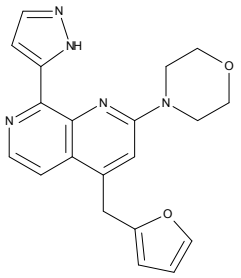
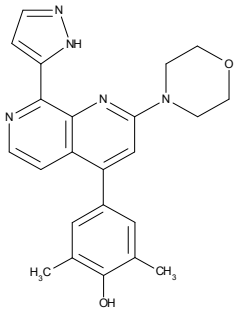
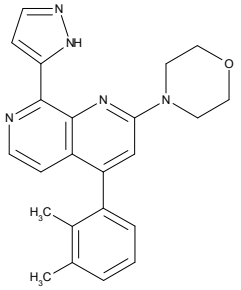
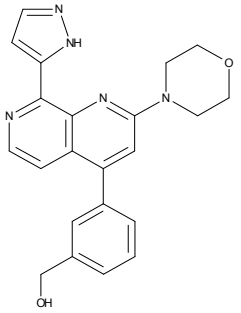
Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
291		N-ciclopropil-4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida	0,76	441
292		4-(4-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,65	373
293		4-(1H-indol-6-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,86	397

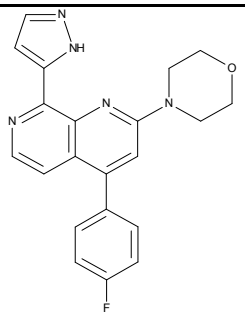
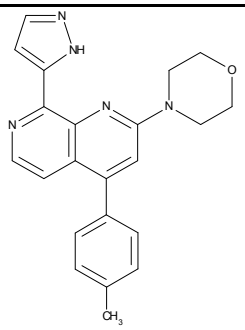
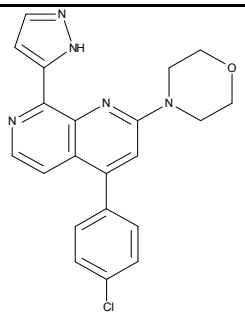
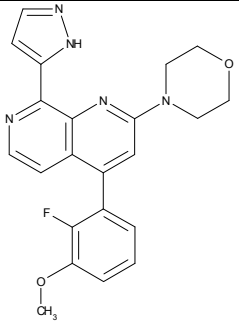
Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
294		4-(1H-indol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,82	397
295		3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida	0,68	401
296		4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida	0,66	401
297		N-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida	0,71	415

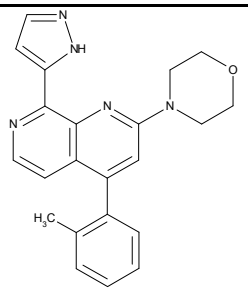
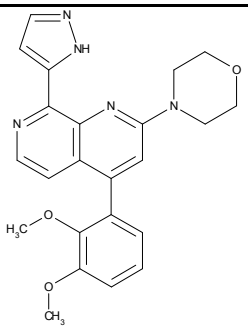
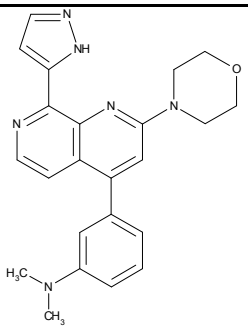
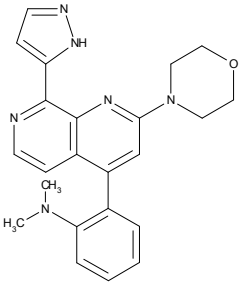
Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
298		4-(3-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,92	376
299		4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,06	398
300		4-(2-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,86	388
301		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,7-naftiridina	1,00	426

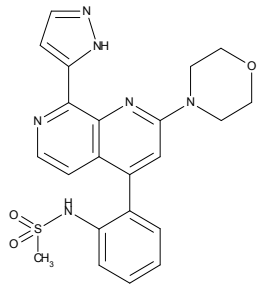
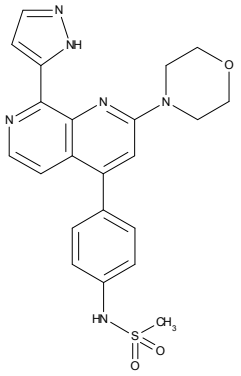
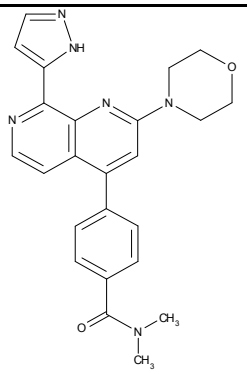
Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
302		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,7-naftiridina	1,08	426
303		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,7-naftiridina	1,06	426
304		4-(3-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,01	392
305		N-{3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}acetamida	0,73	415

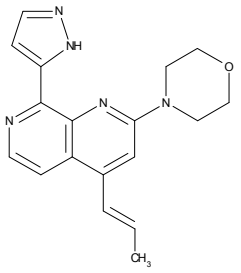
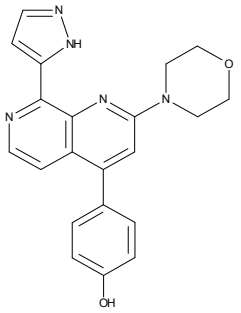
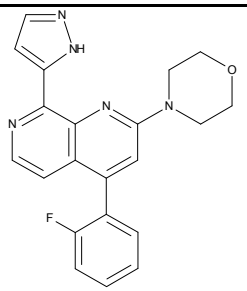
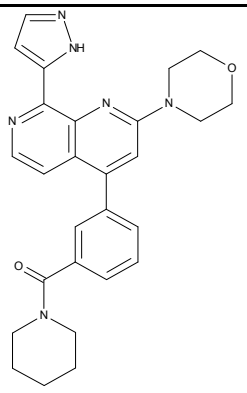
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
306		4-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,90	388
307		4-(3,5-dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,93	418
308		4-(3-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,96	372
309		4-(4-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,88	388

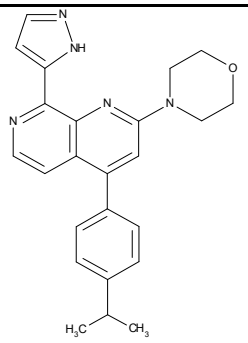
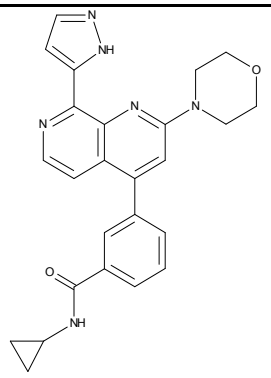
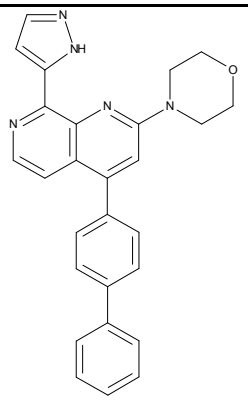
Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
310		4-(furan-2-ilmetil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,78	362
311		2,6-dimetil-4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenol	0,83	402
312		4-(2,3-dimetilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,00	386
313		{3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}metanol	0,73	388

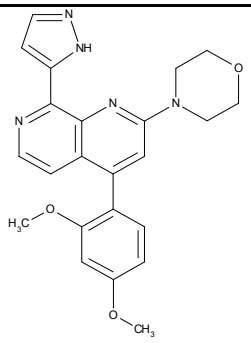
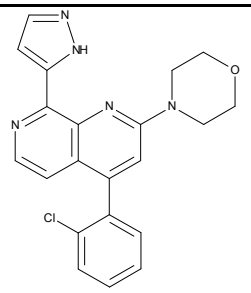
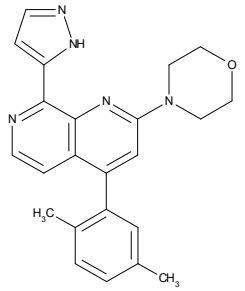
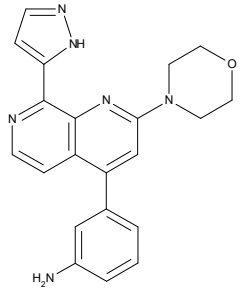
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
314		4-(4-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,90	376
315		4-(4-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,96	372
316		4-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,01	392
317		4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,90	406

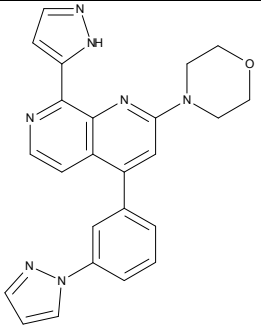
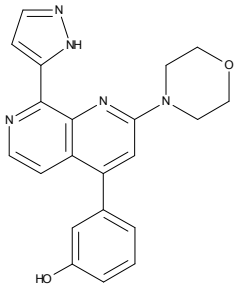
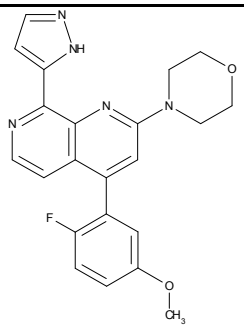
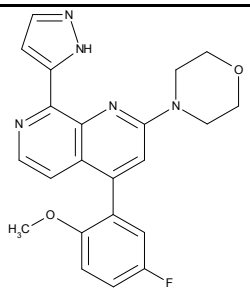
Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
318		4-(2-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,94	372
319		4-(2,3-dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,87	418
320		N,N-dimetil-3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina	0,93	401
321		N,N-dimetil-2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina	0,92	401

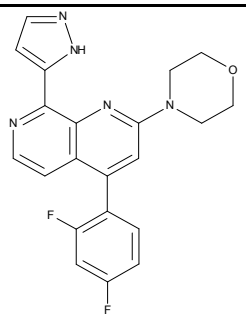
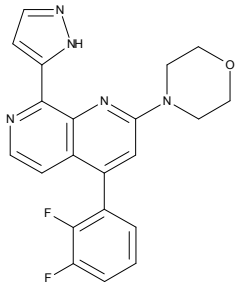
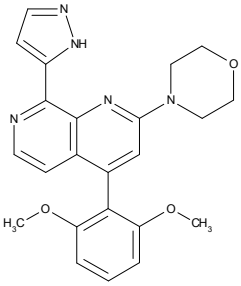
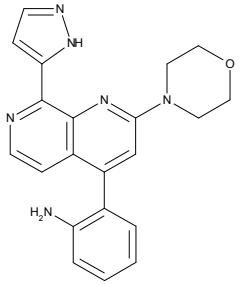
Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
322		N-{2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}metansulfonamida	0,75	451
323		N-{4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}metansulfonamida	0,74	451
324		N,N-dimetil-4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida	0,74	429

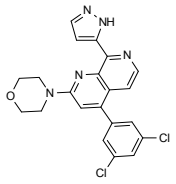
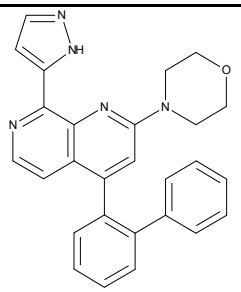
Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
325		2-(morfolin-4-il)-4-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,76	322
326		4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenol	0,72	374
327		4-(2-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,90	376
328		{3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenil}(piperidin-1-il)metanona	0,88	469

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
329		2-(morfolin-4-il)-4-[4-(propan-2-il)fenil]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,12	400
330		N-ciclopropil-3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]benzamida	0,77	441
331		4-(bifenil-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,14	434

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
332		4-(2,4-dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,87	418
333		4-(2-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,96	392
334		4-(2,5-dimetilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,02	386
335		3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina	0,72	373

Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
336		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1,7-naftiridina	0,89	424
337		3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]fenol	0,75	374
338		4-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,93	406
339		4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-	0,90	406

Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
		1,7-naftiridina		
340		4-(2,4-difluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,94	394
341		4-(2,3-difluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,95	394
342		4-(2,6-dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,85	418
343		2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]anilina	0,79	373

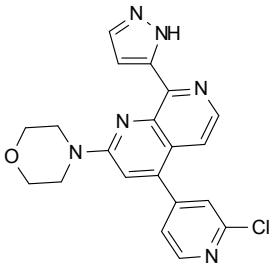
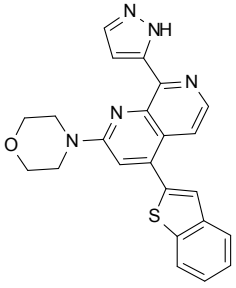
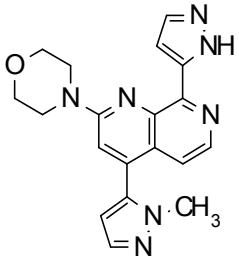
Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
344		4-(3,5-diclorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,19	426
345		4-(bifenil-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,05	434

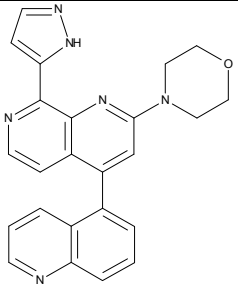
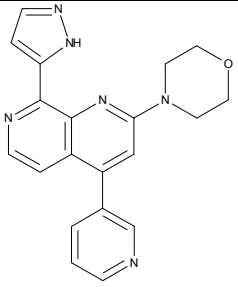
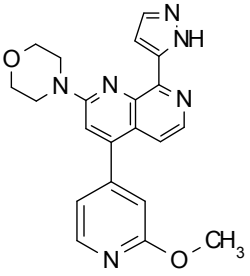
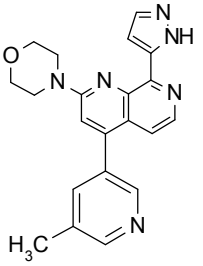
Los ejemplos en la siguiente tabla (Tabla 5) se prepararon de manera análoga a este procedimiento:
Se agregaron 2-5 eq de derivado de ácido borónico a 0,15 mmol de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo (0,25 M en NMP, 600 µL), 30 µmol de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (0,04 M en NMP, 750 µL) y 0,45 mmol de carbonato de potasio (1 M en agua, 450 µL) y la mezcla se calentó en un horno de microondas a 110°C durante 5 horas. Luego de enfriar, se agregó 0,9 mmol de HCl (2M en agua, 450

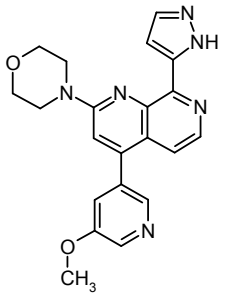
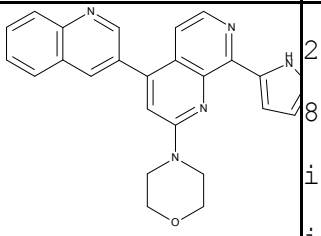
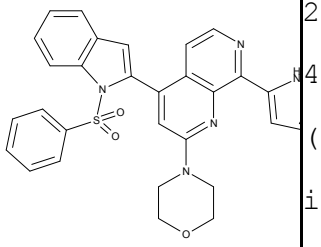
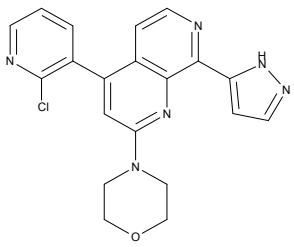
µL) y la mezcla se calentó en un horno de microondas durante 10 horas a 50°C. Luego de enfriar, la mezcla se filtró, se lavó con NMP y se sometió a HPLC preparativa para dar el producto deseado.

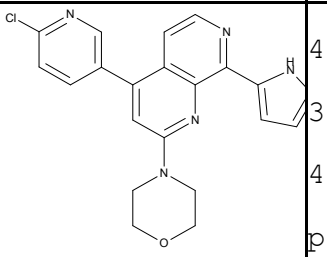
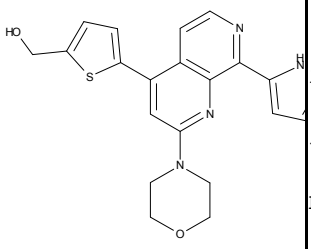
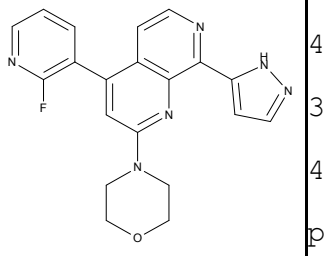
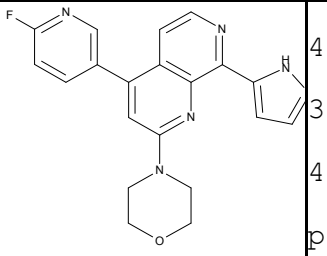
LC-MS Método 4

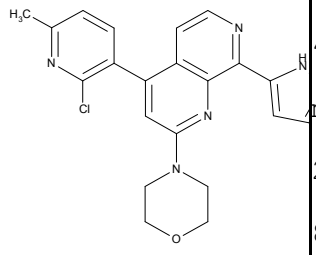
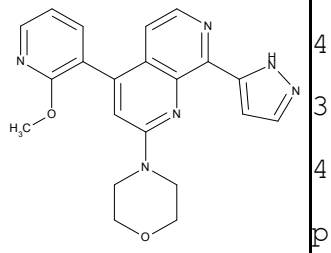
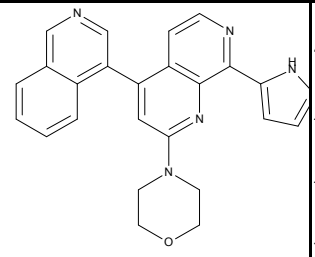
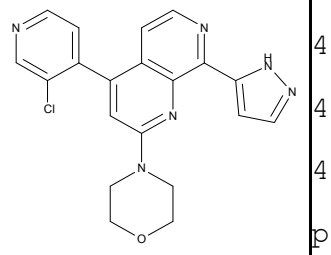
Tabla 5

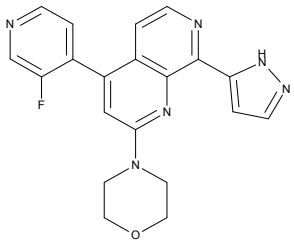
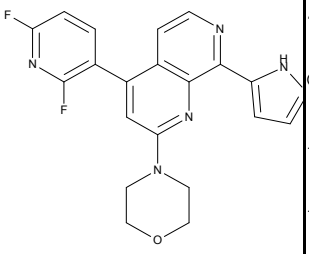
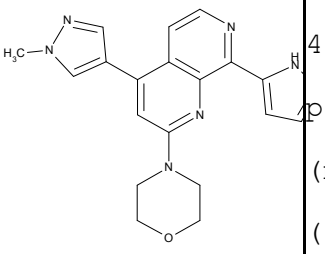
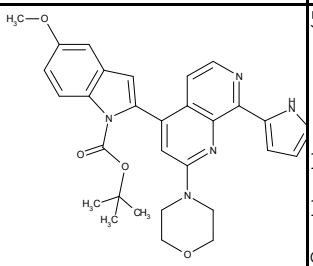
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
346		4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,84	393,8
347		4-(1-benzotiofen-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,1	414,5
348		4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,71	362,4

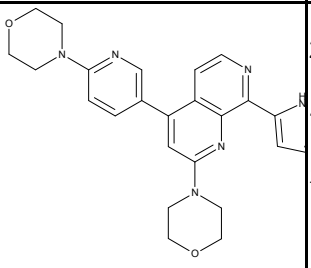
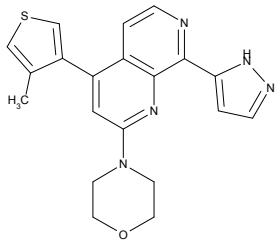
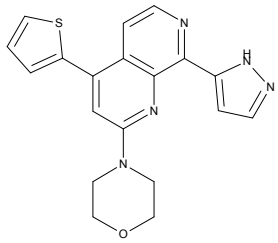
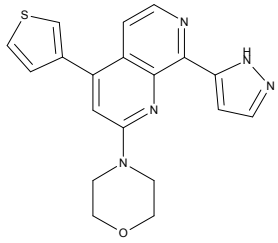
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
349		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(quinolin-5-il)-1,7-naftiridina	0,74	409,5
350		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(piridin-3-il)-1,7-naftiridina	0,66	359,4
351		4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,83	389,4
352		4-(5-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,7	373,4

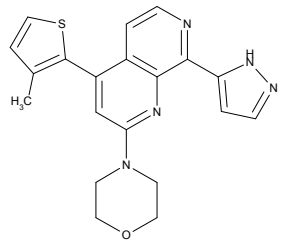
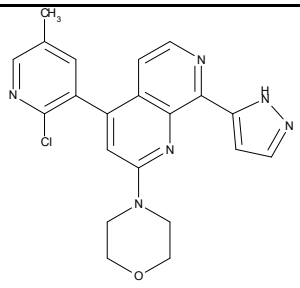
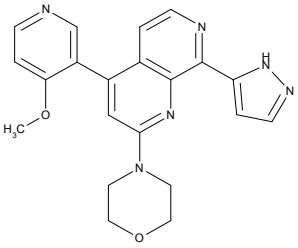
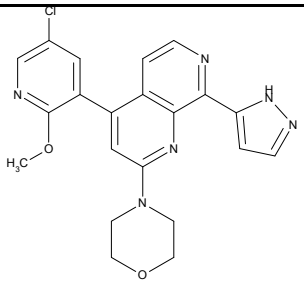
Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
353		4-(5-metoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,73	389,4
354		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(quinolin-3-il)-1,7-naftiridina	0,84	409,5
355		2-(morfolin-4-il)-4-[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,12	537,6
356		4-(2-cloropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,77	393,8

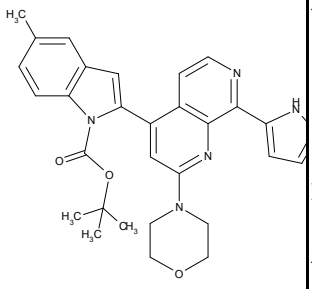
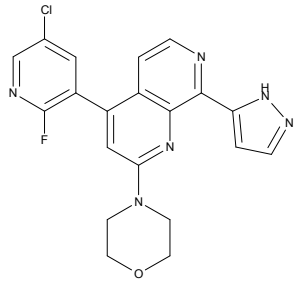
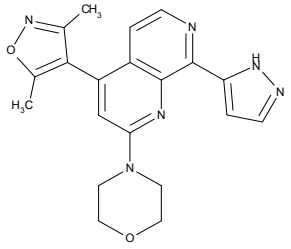
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
357		4-(6-cloropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,82	393,8
358		{5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]tiofen-2-il}metanol	0,73	394,5
359		4-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,75	377,4
360		4-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,77	377,4

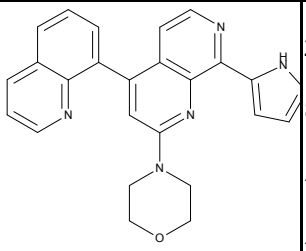
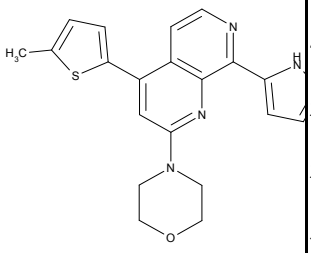
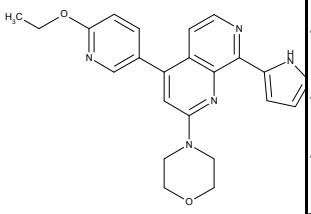
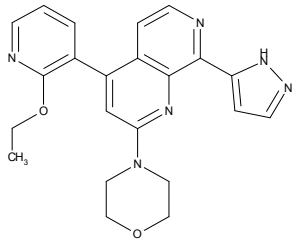
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
361		4-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,83	407,9
362		4-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,79	389,4
363		4-(isoquinolin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,77	409,5
364		4-(3-cloropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,79	393,8

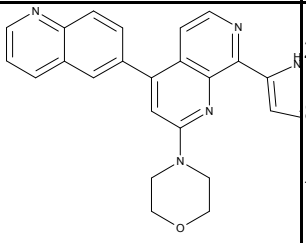
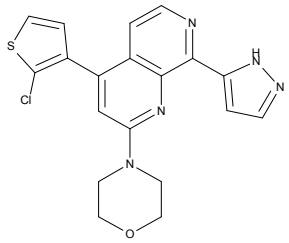
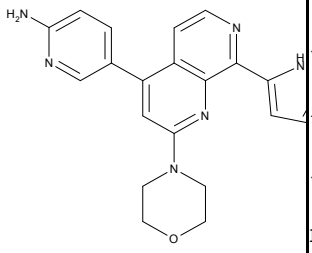
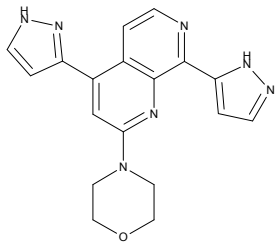
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
365		4-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,74	377,4
366		4-(2,6-difluoropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,85	395,4
367		4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,67	362,4
368		5-metoxi-2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo	1,19	527,6

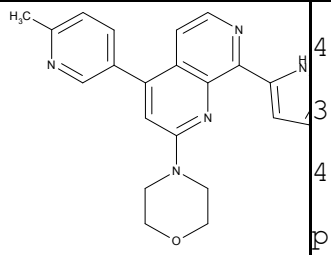
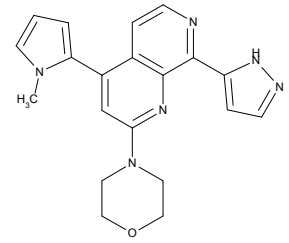
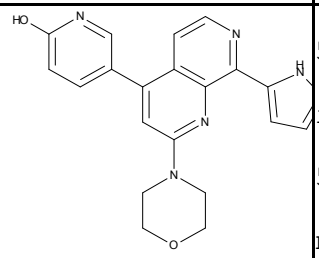
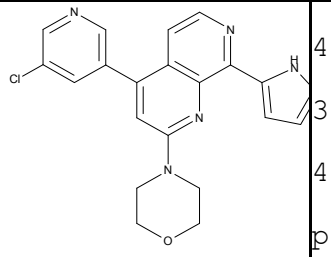
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
369		2-(morfolin-4-il)-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,76	444,5
370		4-(4-metiltiofen-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,9	378,5
371		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tiofen-2-il)-1,7-naftiridina	0,87	364,4
372		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(tiofen-3-il)-1,7-naftiridina	0,83	364,4

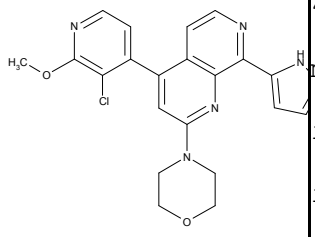
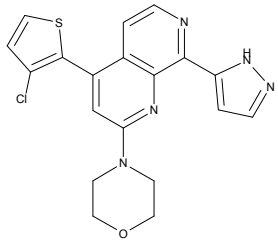
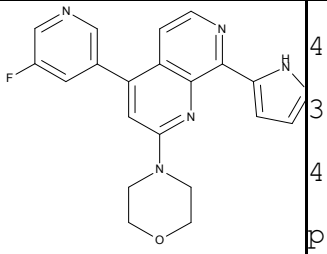
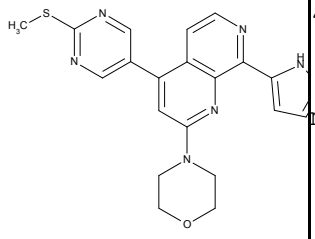
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
373		4-(3-metiltiofen-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,93	378,5
374		4-(2-cloro-5-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,84	407,9
375		4-(4-metoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,56	389,4
376		4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,96	423,9

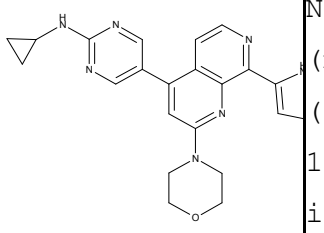
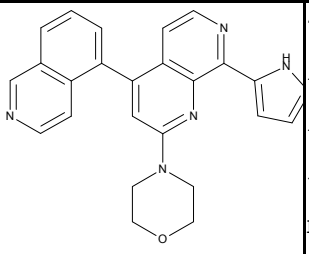
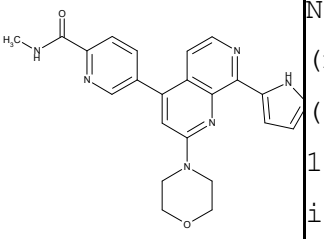
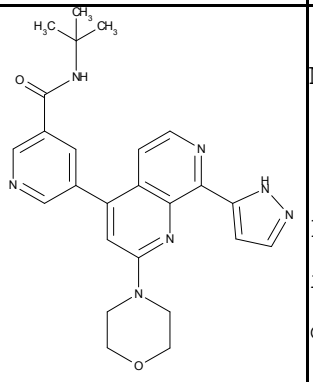
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
377		5-metil-2-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo	1,29	511,6
378		4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,91	411,8
379		4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,77	377,4

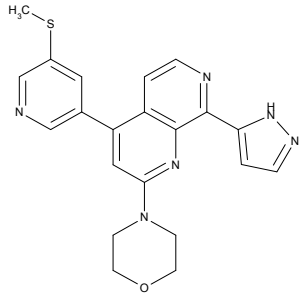
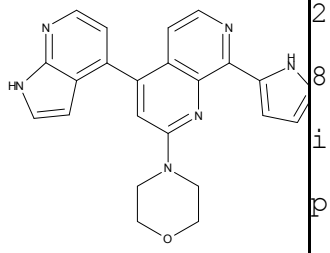
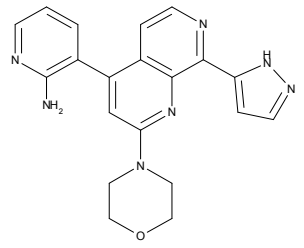
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
380		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(quinolin-8-il)-1,7-naftiridina	0,81	409,5
381		4-(5-metiltiofen-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,95	378,5
382		4-(6-etoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,9	403,4
383		4-(2-etoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,85	403,4

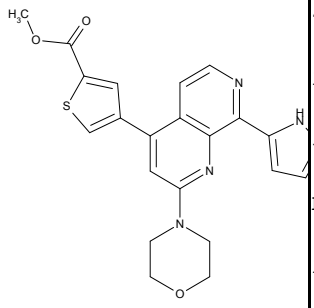
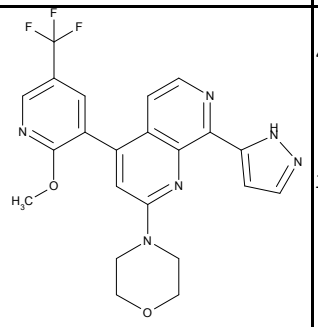
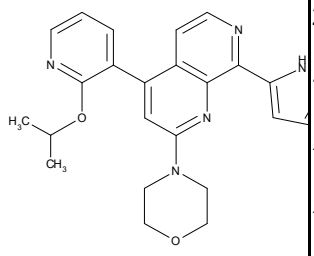
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
384		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(quinolin-6-il)-1,7-naftiridina	0,74	409,5
385		4-(2-clorotiofen-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,95	398,9
386		5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2-amina	0,53	374,4
387		2-(morfolin-4-il)-4-(1H-pirazol-3-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,66	348,4

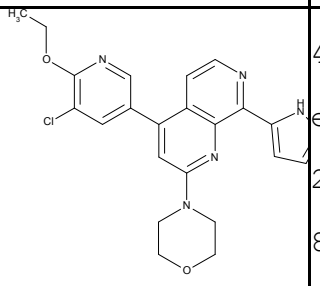
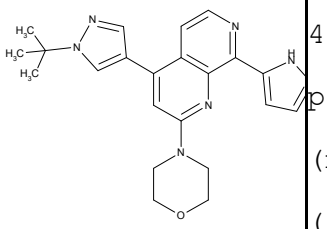
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
388		4-(6-metilpiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,66	373,4
389		4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,82	361,4
390		5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2-ol	0,6	375,4
391		4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,83	393,8

Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
392		4-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,93	423,9
393		4-(3-clorotiofen-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,96	398,9
394		4-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,76	377,4
395		4-[2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,84	406,5

Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
396		N-ciclopropil-5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]pirimidin-2-amina	0,74	415,5
397		4-(isoquinolin-5-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,68	409,5
398		N-metil-5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2-carboxamida	0,71	416,4
399		N-tert-butil-5-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-3-carboxamida	0,82	458,5

Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
400		4-[5-(metilsulfanil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,82	405,5
401		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,7-naftiridina	0,72	398,4
402		3-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piridin-2-amina	0,55	374,4

Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
403		4-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]tiofen-2-carboxilato de metilo	0,88	422,5
404		4-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,02	457,4
405		2-(morfolin-4-il)-4-[2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,93	417,5

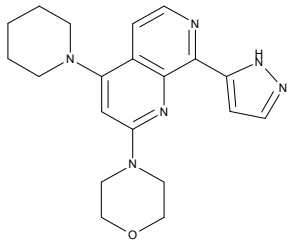
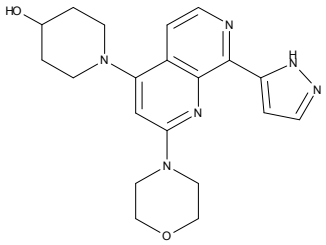
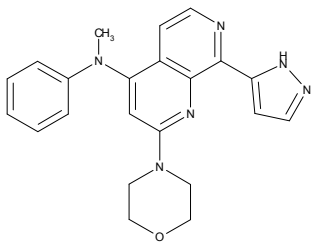
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de reten-ción [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
406		4-(5-cloro-6-etoxipiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	1,06	437,9
407		4-(1-tert-butil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,85	404,5

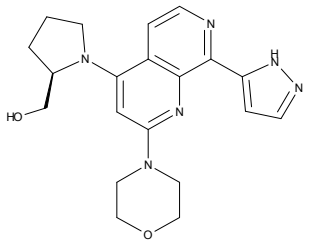
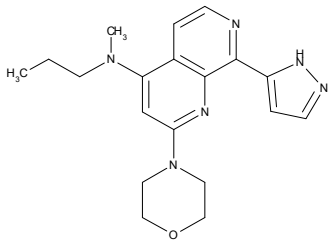
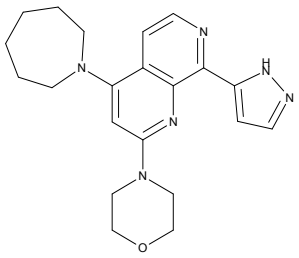
Los ejemplos en la siguiente tabla (Tabla 6) se prepararon de manera análoga a este procedimiento:

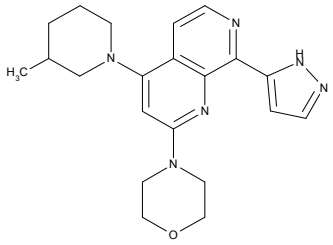
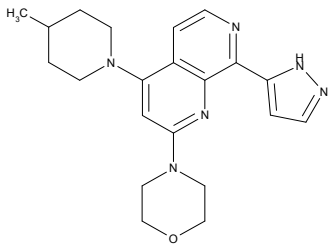
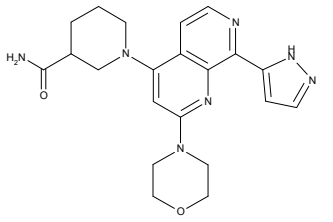
Se agregaron 2-5 eq de derivado de amina a 0,15 mmol de trifluorometansulfonato de 2-(morfolin-4-il)-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ilo (0,25 M en NMP, 600 µL) y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche. Luego de enfriar, se agregó 1,5 mmol de HCl (2M en agua, 750 µL) y la mezcla se calentó durante la noche a 50°C. Luego de enfriar, la mezcla se sometió a HPLC preparativa para dar el producto deseado.

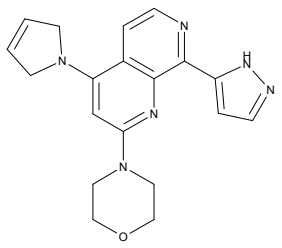
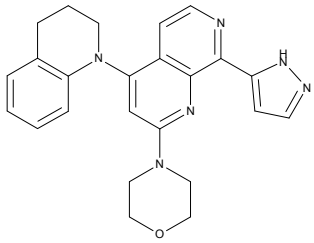
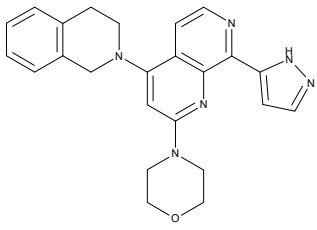
LC-MS Método 4

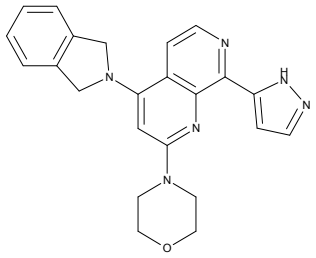
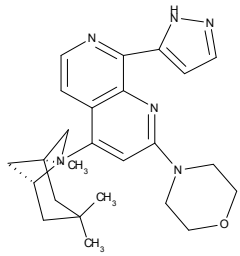
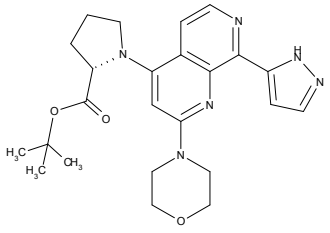
Tabla 6

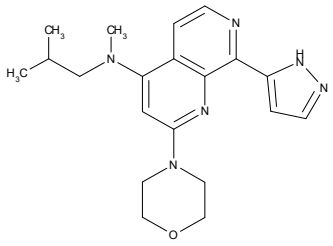
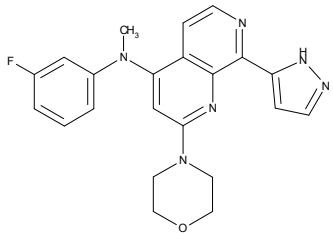
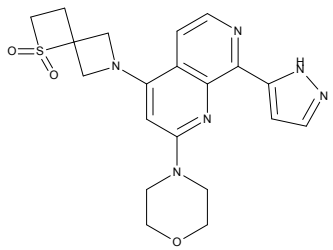
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
408		2-(morfolin-4-il)-4-(piperidin-1-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,83	365,4
409		1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperidin-4-ol	0,66	381,4
410		N-metil-2-(morfolin-4-il)-N-fenil-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina	0,85	387,4

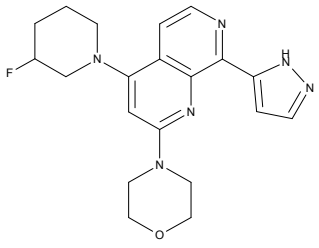
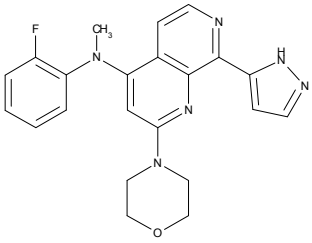
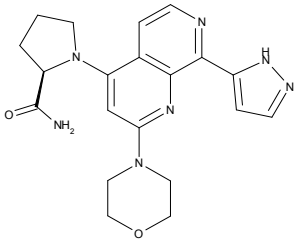
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
411		{1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]pirrolidin-2-il}metanol	0,68	381,4
412		N-metil-2-(morfolin-4-il)-N-propil-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina	0,8	353,4
413		4-(azepan-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,86	379,5

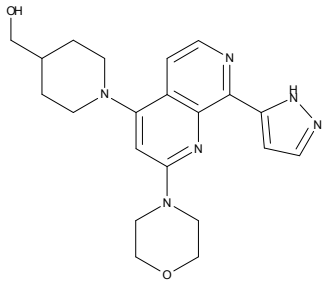
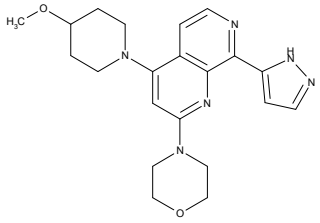
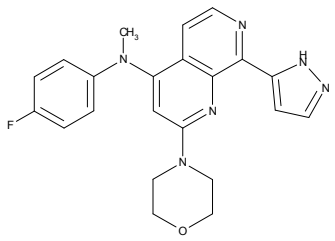
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
414		4-(3-metilpiperidin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,89	379,5
415		4-(4-metilpiperidin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,89	379,5
416		1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperidin-3-carboxamida	0,66	408,5

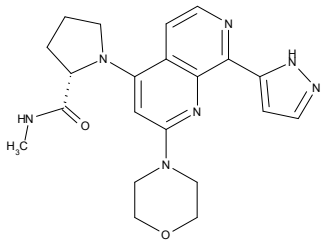
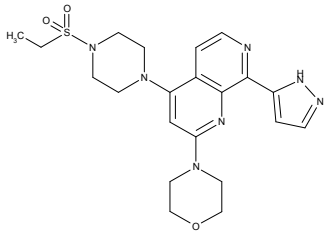
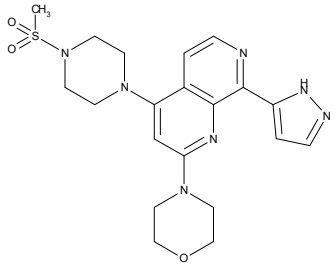
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
417		4-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,74	349,4
418		4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,93	413,5
419		4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,91	413,5

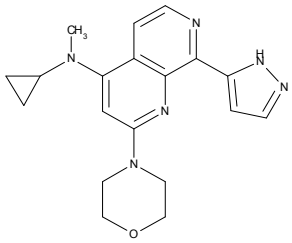
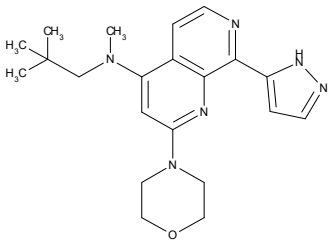
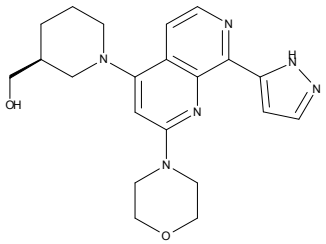
Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
420		4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,87	399,5
421		2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-4-[1,3,3-trimetil-6-azabiciclo[3.2.1]oct-6-il]-1,7-naftiridina	1	433,6
422		1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-prolinato de tert-butilo	0,88	451,5

Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
423		N-metil-N-(2-metilpropil)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina	0,85	367,5
424		N-(3-fluorofenil)-N-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina	0,87	405,4
425		4-(1,1-dioxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,68	427,5

Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
426		4-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,88	383,4
427		N-(2-fluorofenil)-N-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina	0,96	405,4
428		1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-prolinamida	0,66	394,4

Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
429		{1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperidin-4-il}metanol	0,75	395,5
430		4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,85	395,5
431		N-(4-fluorofenil)-N-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina	0,97	405,4

Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
432		N-metil-1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]-prolinamida	0,69	408,5
433		4-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,8	458,6
434		4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridina	0,74	444,5

Ejem-plo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención [min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
435		N-ciclopropil-N-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina	0,85	351,4
436		N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-amina	1,02	381,5
437		{1-[2-(morfolin-4-il)-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il]piperidin-3-il}metanol	0,79	395,5

Los compuestos del título que se describen en la sección de ejemplos fueron evaluados una o más veces en ensayos biológicos seleccionados. Cuando se evaluaban más de una vez, los datos se informan ya sea como valores promedio o como valores de mediana, en donde

- al valor promedio, también conocido como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida por la cantidad de veces evaluada, y
- el valor de la mediana representa el número del medio del grupo de valores cuando se clasifican en orden ascendente o descendente. Si el número de valores del conjunto de datos es impar, la mediana es el valor del medio. Si el número de valores del conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaban más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan los valores promedio o los valores de la mediana calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos de la evaluación de uno o más lotes de síntesis.

Expresión de ATR/ATRIP en células HEK 293-6E:

Se optimizaron los ADNc que codifican las

secuencias de proteínas de la secuencia de longitud completa de la ATR human (Q13535) con una marca Flag fusionada por el extremo N-terminal así como la secuencia de ATRIP de longitud completa humana (Q8WXE1) por su expresión en células eucariotas y fueron sintetizados con la tecnología GeneArt Technology en Life Technologies. Además los ADNc también codificaban un sitio att en los extremos 5'y 3' para la subclonación en los siguientes vectores de destino usando la tecnología Gateway Technology: pD-MamA (un derivado de elaboración propia por los autores del vector pEAK de EdgeBioSystems pero con un promotor CMV humano) que provee una fusión N-terminal de una marca GST en el gen integrado de interés; pD-MamB (un derivado de elaboración propia por los autores del pTT5 de NRCC, Y. Durocher) que provee una fusión N-terminal de una marca STREP II en el gen integrado. Los ADNc de ATR y ATR-DN se clonaron en el pD-MamA y del ATRIP-FL en el pD-MamB.

La secuencia de ADNc de la secuencia de codones optimizados de ATR que incluyen una marca GST se describe en la SEQ ID N°: 1 del listado de secuencias adjunto, y su correspondiente secuencia proteica en la SEQ ID N°: 3.

La secuencia de ADNc de la secuencia de codones

optimizados de ATRIP que incluye una marca STREP II se describe en la SEQ ID N°: 2, y su correspondiente secuencia proteica en la SEQ ID N°: 4.

Coexpresión de ATR y ATRIP por transfección transitoria en células HEK293-6E:

Para la transfección transitoria de células HEK293-6E en suspensión se usó un reactor Biostat Cultibag Bioreactor con un volumen de cultivo de 5 l (volumen de partida) en una bolsa de cultivo de 20 l. Las células se cultivaron en medio F17 (Gibco, Invitrogen, N° Cat.: 05-0092DK) con los siguientes suplementos Pluronic F68 (10 ml/l de 10% de solución, Gibco N° 24040), Gluta-Max (20 ml de una solución 100x/l, L-Alanil-Glutamina (200 mM, Invitrogen N° 25030), G418 (concentración final, 25 µg/ml, PAA N° P02-012). Las condiciones de cultivo fueron 37 °C, velocidad de balanceo de 18 rpm, pH 7,0, pO2 del 55%. El día de la transfección, el cultivo celular había alcanzado una densidad de células de 1,6 x 10^6 células/ml y una viabilidad del 99%. Para la preparación de la solución de transfección, a 500 ml de medio F17 (sin los suplementos) se agregaron subsiguientemente 4 mg del plásmido que codifica ATR, 1 mg del plásmido que codifica ATRIP y 10 mg de PEI (polietilenimina, lineal, Polysciences N° 23966, como

una solución madre 1 mg/ml), se mezclaron cuidadosamente y se incubaron a temperatura ambiente durante 15 min. Esta solución de transfección se agregó luego a los 5 l de cultivo celular en la bolsa de cultivo. Este cultivo celular se incubó durante 5 h y luego se agregaron 5 l del medio F17 con los suplementos mencionados y se aumentó la velocidad de balanceo a 19 rpm. A las 48 h después de la transfección, se cosecharon las células por centrifugación (30 min., 1000g, 15 °C) y los pélets celulares de guardaron -80 °C.

Purificación:

La purificación del complejo de ATR (marca Flag)/ATRIP (marca Estrep) se llevó a cabo mediante cromatografía de afinidad usando una resina anti-FLAG (Sigma, N° A220).

Las células se cosecharon por centrifugación (4000 xg) y se lisaron en solución amortiguadora A (50 mM de Tris-HCl pH 7,5; 150 mM de NaCl, 5% de glicerol, 1 mM de Na3VO4, 1 mM de NaF, 10 mM de ß-glicerofosfato, 1% de Tween 20; 0,1% de NP40; completada con EDTA) durante 1 h at 4 °C. El sobrenadante (20.000 xg) se unió luego a Flag-Agarosa y se eluyó después de varios pasos de lavado usando la solución amortiguadora B (50 mM de Tris-HCl, pH 7,4; 150 mM de NaCl; 10% de glicerina, 200

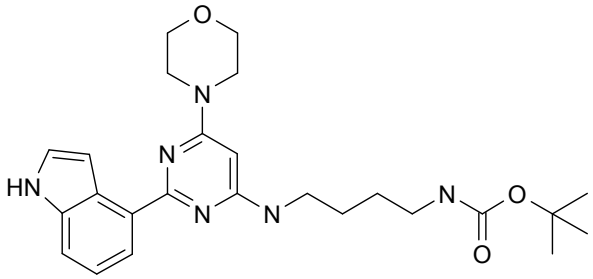
µg/ml de péptidos Flag de Sigma, N° F3290). Las fracciones de la elución se separaron en alícuotas y se congelaron instantáneamente usando nitrógeno líquido. La concentración final de ATR en la preparación final era de 250 µg/ml, calculada por densitrometría usando BSA como estándar en un gen teñido con Coomassie. El rendimiento de la ATRIP purificada paralelamente se encontraba muy por debajo de una relación 1:1 en comparación con ATR pero era esencial para la actividad ATR.

Trazador A:

3',6'-bis(dimetilamino)-N-(4-{[2-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]amino}butil)-3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,9'-xanten]-5-carboxamida

Paso a:

(4-{[2-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]amino}butil)carbamato de tert-butilo

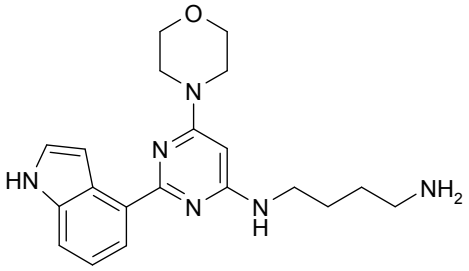


El material de partida 4-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]-1H-indol se sintetizó de acuerdo con la bibliografía (WO2008/125833). Una solución de 4-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]-1H-indol (980

mg, 3,11 mmol), diisopropiletilamina (805 mg, 1,09 ml, 6,23 mmol) y N-BOC-1,4-diaminobutano (879 mg, 4,67 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (24,5 ml) se agitó durante la noche a 150°C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo (50 ml) y salmuera (50 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (3x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como una mezcla cruda (pureza 40%, 2,37g) y se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso b:

N-[2-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]butan-1,4-diamina



Se disolvió (4-{[2-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]amino}butil)carbamato de tert-butilo (2,37 g, 2,03 mmol) en HCl / dioxano (4M, 20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y las fases se separaron. Mediante la adición de NaOH acuoso

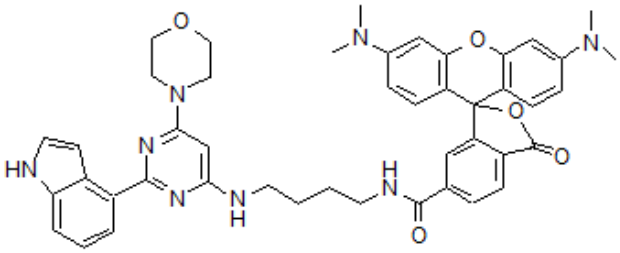
(2N, 50 ml) el pH de la fase acuosa se basificó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo con 77% de rendimiento (770 mg) y se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso c:

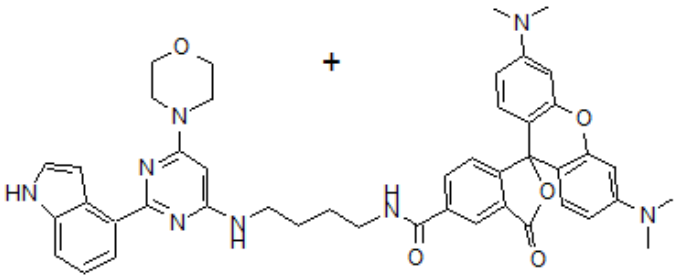
3',6'-bis(dimetilamino)-N-(4-{[2-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]amino}butil)-3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,9'-xanten]-6-carboxamida

y

3',6'-bis(dimetilamino)-N-(4-{[2-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]amino}butil)-3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,9'-xanten]-5-carboxamida



Isómero 1



Isómero 2

Se disolvió N-[2-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]butan-1,4-diamina (70 mg, 0,14 mmol) en DMF (3 mL). Se agregó DIPEA (74 µl, 0,43 mmol, 3 eq.) y una mezcla de N-succinimidiléster de 5-carboxitetrametilrodamina y N-succinimidiléster de 6-carboxitetrametilrodamina disponibles comercialmente (75 mg, 0,14 mmol, 1 eq.) en forma secuencial. La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Los dos compuestos del título se separaron mediante HPLC preparativa ($H_2O(NH_4OH)/CH_3CN$: 85:15 hasta 45:55).

El **Isómero 1** se obtuvo con 22 % de rendimiento (25 mg). ^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,56 (4H), 2,92 (12H), 3,49 (4H), 3,69 (4H), 5,53 (1H), 6,48 (6H), 6,74 (1H), 7,06 (1H), 7,33 (2H), 7,43 (1H), 7,63 (1H), 8,03 (2H), 8,15 (1H), 8,71 (1H), 11,11 (1H).

El **Isómero 2** se obtuvo con 34 % de rendimiento (31 mg). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,67 (4H), 2,93 (12H), 3,38 (4H), 3,52 (4H), 3,71 (4H), 5,58 (1H), 6,47 (6H), 6,80 (1H), 7,09 (1H), 7,28 (1H), 7,36 (2H), 7,44 (1H), 8,02 (1H), 8,22 (1H), 8,44 (1H), 8,83 (1H).

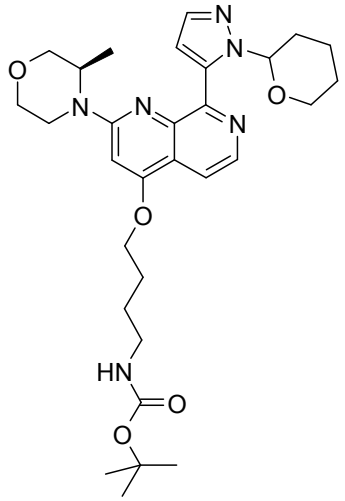
El Isómero 2 se usó como ligando para el ensayo de unión a ATR que se describe más adelante.

Trazador B: 3',6'-bis(dimetilamino)-N-[4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-

4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butil]-3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,9'-xanten]-5-carboxamida

Paso a:

[4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butil]carbamato de tert-butilo

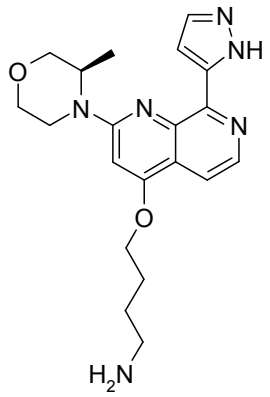


Se disolvió 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,7-naftiridin-4-ol (0,41 g, 1,0 mmol, 1 eq.) en DMF (12 mL). Se agregó bromuro de 4-(boc-amino)butilo (0,53 g, 2,1 mmol, 2 eq.) y K_2CO_3 (0,72 g, 5,2 mmol, 5 eq.) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión se diluyó con EtOAc y se filtró. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gradiente: Hex/EtOAc 9/1 hasta

EtOAc 100%). El producto deseado se obtuvo con 87% de rendimiento (0,52 g). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,14 - 1,24 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,41 - 1,69 (m, 5H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 2,30 - 2,42 (m, 1H), 3,03 (q, 2H), 3,10 - 3,29 (m, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 3,73 (d, 3H), 3,91 - 3,99 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,45 - 4,58 (m, 1H), 6,01 - 6,13 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,84 - 6,95 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,35 (d, 1H). LC-MS (Método A): m/z: $[M+H]^+$ = 567, Rt = 1,31 min.

Paso b:

4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butan-1-amina

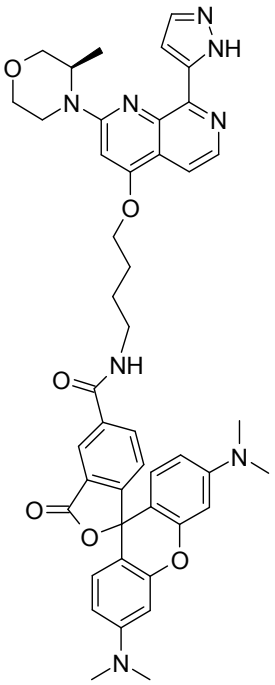


Se disolvió 4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butan-1-amina (0,10 g, 0,18 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (1,1 mL) y se agregó TFA (0,27 mL, 3,5 mmol, 20 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla luego se detuvo con solución saturada de $NaHCO_3$

y la suspensión se filtró. El sólido se secó bajo presión reducida y el compuesto deseado se obtuvo sin purificación adicional con rendimiento cuantitativo. ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,27 (d, 3H), 1,73 - 1,84 (m, 2H), 1,88 - 1,97 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 3,49 - 3,61 (m, 1H), 3,65 - 3,74 (m, 1H), 3,80 - 3,87 (m, 1H), 4,02 - 4,09 (m, 1H), 4,11 - 4,19 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,56 - 4,65 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,50 - 7,65 (m, 4H), 7,71 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,31 - 13,41 (m, 1H).

Paso c:

3',6'-bis(dimetilamino)-N-[4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butil]-3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,9'-xanten]-5-carboxamida



Se disolvió 4-({2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-8-(1H-pirazol-5-il)-1,7-naftiridin-4-il}oxi)butan-1-amina (18 mg, 0,047 mmol, 1 eq.) en DMF (1mL). Se agregó DIPEA (25 µL, 0,14 mmol, 3 eq.) y una mezcla de N-succinimidiléster de 5-carboxitetrametilrodamina y N-succinimidiléster de 6-carboxitetrametilrodamina disponibles comercialmente (25 mg, 0,047 mmol, 1 eq.) en forma secuencial. La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa ($H_2O(NH_4OH)/CH_3CN$ 85:15 hasta 45:55) y el compuesto deseado se obtuvo con 49% de rendimiento (18 mg). ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,26 (d, 3H), 1,79 - 1,88 (m, 2H), 1,92 - 2,02 (m, 2H), 2,94 (s, 12H), 3,46 (q, 2H), 3,52 - 3,60 (m, 1H), 3,67 - 3,73 (m, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,01 - 4,07 (m, 1H), 4,12 - 4,19 (m, 1H), 4,34 (t, 2H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 6,44 - 6,53 (m, 6H), 6,83 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,37 (br. s., 1H), 7,61 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,88 (t, 1H), 13,36 (br. s., 1H).

1. Ensayo de unión a ATR

Para determinar la actividad de unión de los compuestos de prueba, se expresó la proteína ATR humana de longitud completa y se purificó junto con ATRIP como

se describió previamente. Además, se usó un compuesto marcado con fluorescencia (ya sea, el trazador A o B como se describió previamente) como molécula trazadora. La detección del evento de unión del trazador se efectuó por transferencia de energía de fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET). Los autores usaron un anticuerpo anti-GST-Terbio (CisBio) que se une a la marca GST por el extremo N-terminal de la ATR-quinasa. La excitación de terbio con luz a 337 nm da como resultado la emisión de luz fluorescente a 545 nm. Si se formó un complejo tetramérico (antiGST-Tb + GST-ATR + Strp2-ATRIP + trazador), parte de la energía será transferida del terbio al fluoróforo que por sí misma emite luz a 570 nm. El desplazamiento del trazador fluorescente por un compuesto de prueba conduce a una reducción de la señal TR-FRET.

En el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución de una concentración 100X del compuesto de prueba en DMSO en una placa para microtitulación de 384 pocillos negra, de poco volumen (MTP, Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Para preparar la solución de trabajo de ATR, se diluyó una solución madre de ATR/ATRIP en solución amortiguadora de ensayo [50 mM de HEPES (pH 7,0), 10 mM de MgCl2, 1 mM de DTT, 0,01% (p/v) Igepal, 0,01% (p/v) de BSA] hasta una

concentración de proteínas 4,2 nM (la concentración puede variar entre lotes de preparaciones de proteínas). El anticuerpo antiGST-Tb se diluyó hasta 4,2 nM. La solución de trabajo de ATR se incubó durante 30 min a 22 °C antes de dispensarla para preformar el complejo de antiGST-Tb + GST-ATR + ATRIP. Después, se agregaron 3 µl de la solución de trabajo de ATR al compuesto de prueba y la mezcla se incubó durante 10 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de prueba al ATR/ATRIP. A continuación, se agregaron 2 µl de una solución 100 nM ya sea de trazador A o B en solución amortiguadora de ensayo, a la solución de trabajo de ATR. La mezcla resultante se incubó durante 30 min a 22 °C. La medición de la señal TR-FRET se realizó utilizando un instrumento lector de MTP estándar compatible con HTRF (por ejemplo, BMG Pherastar) y registrando las emisiones de fluorescencia a 545 nm y 570 nm después de una excitación a 337-350 nm. Se calculó la relación entre la emisión a 570 nm dividido por la emisión a 545 nm para obtener la relación entre pocillos. Los datos experimentales (relaciones entre pocillos) se normalizaron de la siguiente manera: el control positivo contenía solución de trabajo de ATR más una solución de trazadores ya sea A o B (= 0% de inhibición), el control negativo

contenía todos los componentes excepto GST-ATR/ATRIP (= 100% de inhibición). Habitualmente los compuestos fueron evaluados en la misma MTP con 11 concentraciones diferentes en el rango de entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM). Las series de diluciones se prepararon por separado antes del ensayo al nivel de las soluciones concentradas 100X en DMSO mediante diluciones en serie 1:3,4 con valores duplicadas para cada concentración. Los valores IC_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando software estándar (GraphPad Prism o equivalente).

Tabla 7: Unión a ATR

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
1	3,68 E-8	2,39 E-8
2	9,52 E-8	3,83 E-8
3	5,69 E-8	3,87 E-8
4	6,17 E-8	4,35 E-8
5	6,43 E-8	3,41 E-8
6	6,86 E-8	
7	5,87 E-8	2,65 E-8
8	1,18 E-7	6,92 E-8
9	1,20 E-7	1,27 E-7
10	1,26 E-7	4,39 E-8

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
11	1,35 E-7	8,68 E-8
12	1,35 E-7	4,72 E-8
13	1,41 E-7	1,04 E-7
14	1,62 E-7	7,99 E-8
15	1,63 E-7	1,74 E-7
16	1,73 E-7	
17	1,85 E-7	1,17 E-7
18	2,28 E-7	7,51 E-8
19	2,93 E-7	1,81 E-7
20	8,16 E-7	3,20 E-7
21	1,90 E-7	
22	4,65 E-7	
23	4,43 E-7	
24	3,82 E-8	2,07 E-8
25	1,10 E-7	7,51 E-8
26	1,56 E-8	6,36 E-9
27	1,72 E-8	1,09 E-8
28	1,76 E-8	8,40 E-9
29	2,15 E-8	9,23 E-9
30	2,28 E-8	9,48 E-9
31	8,66 E-8	4,51 E-8
32	8,47 E-8	3,67 E-8
33	1,98 E-8	1,03 E-8

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
34	3,57 E-7	5,36 E-7
35	1,22 E-7	7,55 E-8
36	1,50 E-6	
37	1,70 E-7	1,27 E-7
38	5,02 E-7	4,05 E-7
39	6,01 E-8	3,53 E-8
40	1,25 E-7	9,90 E-8
41	3,39 E-7	2,30 E-7
42	4,84 E-7	5,33 E-7
43	4,93 E-7	2,58 E-7
44	5,43 E-7	3,27 E-7
45	2,93 E-7	
46	2,62 E-7	
47	1,39 E-6	
48	1,61 E-7	
49	2,00 E-7	
50	4,10 E-7	5,14 E-7
51	3,80 E-8	2,33 E-8
52	1,01 E-7	7,89 E-8
53	1,92 E-7	6,35 E-8
54	2,88 E-7	1,29 E-7
55	1,62 E-7	
56	7,51 E-7	3,24 E-7

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
57	2,30 E-7	
58	4,13 E-7	6,15 E-7
59	7,30 E-7	1,25 E-6
60	2,41 E-8	1,57 E-8
61	7,09 E-7	5,03 E-7
62	9,97 E-7	7,07 E-7
63	8,07 E-8	3,07 E-8
64	2,74 E-8	
65	3,35 E-7	2,76 E-7
66	8,72 E-8	
67	1,00 E-6	1,27 E-6
68	5,89 E-7	4,72 E-7
69	5,34 E-9	
70	5,17 E-9	
71	5,65 E-9	
72	6,33 E-9	
73	6,71 E-9	
74	7,10 E-9	
75	6,97 E-9	
76	8,91 E-9	
77	8,92 E-9	
78	1,10 E-8	
79	1,20 E-8	

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
80	1,21 E-8	
81	1,43 E-8	
82	4,90 E-9	
83	5,38 E-9	
84	6,60 E-9	
85	1,19 E-8	
86	1,09 E-8	
87	8,71 E-9	
88	1,53 E-8	
89	8,11 E-9	
90	1,06 E-8	
91	1,00 E-8	
92	1,37 E-8	
93	1,09 E-8	
94	1,37 E-8	
95	1,13 E-8	
96	1,27 E-8	
97	1,39 E-8	
98	1,31 E-8	
99	6,38 E-9	
100	1,65 E-8	
101	1,13 E-8	
102	1,23 E-8	

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
103	1,01 E-8	
104	1,41 E-8	
105	8,67 E-9	
106	1,31 E-8	
107	1,37 E-8	
108	1,15 E-8	
109	9,14 E-9	
110	1,35 E-8	
111	7,24 E-9	
112	4,74 E-9	
113	5,71 E-9	
114	7,35 E-9	
115	7,44 E-9	
116	9,51 E-9	
117	8,16 E-9	
118	1,01 E-8	
119	1,17 E-8	
120	1,31 E-8	
121	1,74 E-8	
122	1,94 E-8	
123	2,13 E-8	
124	1,36 E-8	
125	1,72 E-8	

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
126	2,15 E-8	
127	2,55 E-8	
128	3,26 E-8	
129	3,53 E-8	
130	2,16 E-8	
131	2,31 E-8	
132	2,37 E-8	
133	2,70 E-8	
134	3,43 E-8	
135	3,29 E-8	
136	3,58 E-8	
137	2,60 E-8	
138	2,90 E-8	
139	4,17 E-8	
140	7,65 E-8	
141	3,86 E-7	
142	4,41 E-8	
143	2,77 E-8	
144	7,51 E-8	
145	1,82 E-8	
146	3,57 E-8	
147	4,54 E-8	
148	4,79 E-8	

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
149	4,84 E-8	
150	5,03 E-8	
151	5,12 E-8	2,32 E-8
152	5,18 E-8	
153	5,47 E-8	
154	5,50 E-8	
155	6,33 E-8	
156	8,01 E-8	
157	9,18 E-8	
158	1,35 E-8	
159	1,65 E-8	
160	3,72 E-8	
161	6,26 E-8	
162	1,00 E-7	
163	1,07 E-7	
164	1,61 E-7	
165	2,24 E-7	
166	3,65 E-7	
167	4,08 E-7	
168	5,30 E-7	
169	1,15 E-7	
170	1,68 E-7	
171	9,47 E-8	

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
172	8,28 E-8	
173	2,05 E-7	
174	2,13 E-7	
175	2,21 E-7	
176	2,23 E-7	
177	2,50 E-7	
178	3,77 E-7	
179	4,54 E-7	
180	4,87 E-7	
181	5,39 E-7	
182	6,32 E-7	
183	6,49 E-7	
184	7,63 E-7	
185	8,52 E-7	
186	6,74 E-8	
187	9,68 E-8	
188	2,51 E-7	
189	2,14 E-8	
190	9,50 E-9	
191	4,41 E-8	
192	1,15 E-7	
193	2,45 E-7	
194	3,76 E-8	

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
195	7,14 E-8	
196	7,26 E-8	
197	7,24 E-8	
198	2,93 E-7	
199	1,38 E-7	
200	8,69 E-8	
201	4,00 E-8	
202	7,83 E-8	
203	1,13 E-8	
204	6,76 E-9	
205	4,93 E-8	
206	4,04 E-7	
207	5,42 E-7	
208	1,16 E-6	
209	3,85 E-7	
210	2,31 E-7	
211	5,47 E-7	
212	>2,00 E-5	
213	5,35 E-8	
214	1,76 E-7	
215	3,17 E-7	
216	8,44 E-8	
217	8,02 E-7	

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
218	1,18 E-8	
219	1,32 E-7	
220	3,24 E-8	
221	1,96 E-7	
222	5,02 E-8	
223	1,24 E-7	
224	5,21 E-8	
225	4,47 E-7	
226	1,14 E-6	
227	7,55 E-8	
228	3,01 E-8	
229	2,84 E-8	
230	3,17 E-8	
232	3,91 E-8	
233	4,20 E-8	
234	2,92 E-8	
235	2,13 E-8	
236	2,82 E-8	
237	1,82 E-8	
238	3,45 E-8	
239	2,03 E-8	
240	3,00 E-8	
241	4,06 E-9	

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
242	9,59 E-8	
243	3,65 E-8	
244	1,59 E-7	
245	3,20 E-8	
246	6,80 E-8	
247	2,16 E-8	
248	2,41 E-8	
249	1,37 E-8	
250	6,62 E-9	
251	2,75 E-8	
252	6,45 E-9	
253	3,37 E-8	
254	4,48 E-8	
255	4,27 E-8	
256	5,62 E-8	
257	5,88 E-8	
258	7,66 E-9	
259	1,71 E-8	
260	2,81 E-8	
261	2,92 E-8	
262	4,22 E-8	
263	1,93 E-8	
264	2,55 E-8	

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
265	7,46 E-8	
266	8,31 E-9	
267	1,01 E-6	
268	1,93 E-8	
269	1,27 E-8	
270	3,37 E-8	
271	4,16 E-8	
272	2,13 E-8	
273	1,40 E-8	
274	6,27 E-8	
275	3,04 E-7	
276	2,37 E-7	
277	7,82 E-8	
278	2,69 E-8	
279	2,93 E-7	
280	4,68 E-8	
281	1,36 E-8	
282	1,27 E-8	
283	3,37 E-8	
284	4,16 E-8	
285	5,09 E-7	
286	1,45 E-8	
287	6,75 E-7	4,61 E-7

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
288	3,45 E-7	
289	2,99 E-6	
290	1,19 E-6	
291	8,37 E-8	
292	1,08 E-7	
293	3,28 E-7	
294	3,72 E-8	
295	1,13 E-7	
296	7,68 E-8	
297	1,19 E-7	
298	5,92 E-8	
299	5,52 E-8	
300	1,81 E-7	
301	2,16 E-8	
302	1,88 E-7	
303	8,61 E-8	
304	5,72 E-8	
305	1,33 E-7	
306	8,23 E-8	
307	1,89 E-7	
308	1,31 E-7	
309	1,46 E-7	
310	9,77 E-8	

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
311	3,76 E-7	
312	2,37 E-8	
313	2,90 E-8	
314	6,79 E-8	
316	5,32 E-8	
317	6,65 E-8	
318	3,06 E-8	
319	3,25 E-7	
320	4,68 E-8	
321	4,44 E-8	
322	8,09 E-8	
324	7,77 E-8	
325	3,44 E-8	
326	7,32 E-8	
327	1,77 E-8	
328	2,96 E-7	
329	1,69 E-7	
330	9,13 E-8	
331	3,76 E-7	
332	6,81 E-8	
333	2,53 E-8	
334	5,81 E-8	
335	6,62 E-8	

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
336	1,20 E-7	
337	2,84 E-8	
338	1,03 E-7	
339	8,96 E-8	
340	3,35 E-8	
341	2,64 E-8	
342	2,77 E-6	
343	1,98 E-8	
344	1,74 E-7	
345	5,56 E-8	
346	1,40 E-7	
347	2,41 E-7	
348	5,53 E-8	
349	1,19 E-7	
350	1,62 E-7	
351	1,54 E-7	
352	1,75 E-7	
353	2,42 E-7	
354	8,47 E-8	
355	4,84 E-7	
356	7,95 E-8	
357	5,35 E-8	
358	4,64 E-8	

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
359	8,55 E-8	
360	9,38 E-8	
361	5,22 E-8	
362	2,95 E-7	
363	1,91 E-7	
364	5,64 E-8	
365	1,03 E-7	
366	5,21 E-8	
367	2,15 E-7	
368	3,95 E-6	
369	1,15 E-7	
370	3,50 E-8	
371	1,22 E-7	
372	1,34 E-7	
373	3,81 E-8	
374	1,36 E-7	
375	8,94 E-7	
376	3,57 E-7	
377	2,99 E-6	
378	9,27 E-8	
379	6,98 E-8	
380	1,46 E-6	
381	1,21 E-7	

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
382	1,99 E-7	
383	2,39 E-7	
384	8,92 E-8	
385	8,51 E-8	
386	1,73 E-7	
387	2,18 E-7	
388	7,91 E-8	
389	2,66 E-8	
390	6,63 E-7	
391	1,76 E-7	
392	4,43 E-8	
393	4,15 E-8	
394	1,19 E-7	
395	1,49 E-7	
396	1,74 E-7	
397	9,55 E-8	
398	1,20 E-7	
399	6,18 E-7	
400	3,00 E-7	
401	8,75 E-8	
402	2,99 E-7	
403	1,94 E-7	
404	4,24 E-7	

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
405	4,19 E-7	
406	3,64 E-7	
407	3,09 E-7	
408	6,51 E-8	
409	1,39 E-7	
410	1,53 E-7	
412	1,62 E-7	
413	2,79 E-7	
414	9,08 E-8	
415	3,27 E-8	
416	2,51 E-7	
417	1,07 E-6	
418	9,41 E-8	
419	1,18 E-7	
420	6,02 E-7	
421	1,79 E-6	
422	2,24 E-6	
423	8,39 E-8	
424	2,41 E-7	
425	1,00 E-6	
426	1,59 E-7	
427	1,12 E-7	
428	6,98 E-8	

Ejemplo No	Unión a ATR (trazador A) IC_{50} [M]	Unión a ATR (trazador B) IC_{50} [M]
429	4,48 E-8	
430	6,13 E-8	
431	3,47 E-8	
432	2,04 E-6	
433	4,16 E-8	
434	3,18 E-8	
435	6,51 E-8	
436	2,40 E-8	
437	1,18 E-7	

2. Ensayo de actividad con ATR

La ATR quinasa fosforila un péptido biotinilado derivado de Rad17 (secuencia: biotina-PEG2-ASELPASQPQPFS-amida, producido por Biosyntan GmbH, Berlín). En el ensayo se mide la cantidad de péptido fosforilado mediante fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET). Se emplea estreptavidina-XL665 (Cisbio, N° de referencia 610SAXLB), un anticuerpo anti-Rad17-fosfo-serina 645 específico (disponible ya sea de Imgenex/Biomol, N° de referencia IMG-6386A, o de Lifespan, N° de referencia LS-C43028) y anti-IgG-europio de conejo (Perkin Elmer, N° de referencia AD0083) para detectar el péptido-biotina fosforilado,

pero no un péptido fosforilado. La excitación de europio con luz a 337 nm da como resultado la emisión de luz fluorescente a 620 nm. En el caso en que se haya formado un complejo de detección tetramérico, parte de la energía será transferida al fluoróforo de estreptavidina-XL665 que por sí sola emitirá luz a 665 nm. El péptido no fosforilado no emite luz a 665 nm debido a que no se puede formar un complejo de detección competente FRET.

En el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución de una concentración 100X del compuesto de prueba en DMSO en una placa para microtitulación de 384 pocillos negra, de poco volumen (MTP, Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Para preparar la solución de trabajo de ATR, se diluyó una solución madre de ATR/ATRIP (expresión y purificación: véase precedentemente) en solución amortiguadora de ensayo [50 mM de HEPES (pH 7,0), 10 mM de MgCl2, 1 mM de ditiotreitol (DTT), 0,01% (p(v) de Igepal, 0,2% (p/v) de gamma-globulina bovina (BGG)] hasta una concentración de proteína 10 nM (la concentración puede variar entre lotes de preparaciones de proteínas). Se preparó una solución de trabajo de sustrato por dilución del péptido Rad17 biotinilado hasta 0,5 µM junto con ATP a 20 µM en solución amortiguadora de

ensayo. Se preparó una solución de trabajo de detención/detección que contiene 50 mM de Hepes pH 7,0, 0,15% (p/v) de albúmina de suero bovino (BSA), 150 mM de EDTA, 200 nM de estreptavidina-XL665, 2,5 nM de anti-fosfo Rad17-pS645 (IMG-6386A) y 1,5 nM de anti-IgG-Eu de conejo. La cantidad de anticuerpos depende del lote usado y se optimizó variando la actividad del lote. Todas las soluciones se mantuvieron a 20°C. Primero, se dispusieron 2,5 µl de solución de trabajo de ATR en los pocillos de la MTP que contiene los compuestos de prueba. Después de 10 minutos de preincubación para permitir la unión de los compuestos a la ATR, se dispusieron 2,5 µl de solución de trabajo de sustrato en los pocillos. Después de 180 minutos, se dispusieron 5 µl de solución de detención/detección en los pocillos. La mezcla resultante se incubó durante 60 min a 20°C. La medición de la señal TR-FRET se realizó utilizando instrumentos lectores de MTP estándar compatibles con HTRF (por ejemplo, BMG Pherastar o Perkin Elmer ViewLux) y registrando las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de una excitación a 337-350 nm. Se calculó la relación entre la emisión a 665 nm dividido por la emisión a 620 nm para obtener la relación entre pocillos. Los datos experimentales (relaciones entre pocillos) se

normalizaron de la siguiente manera: el control positivo estaba compuesto por solución de trabajo de ATR + solución de sustrato (= 0% de inhibición), el control negativo contiene los mismos reactivos, pero la solución de trabajo de ATR se reemplaza por solución amortiguadora de ensayo (= 100% de inhibición). Habitualmente los compuestos fueron evaluados en la misma MTP con 11 concentraciones diferentes en el rango de entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM). Las series de diluciones se prepararon por separado antes del ensayo al nivel de las soluciones concentradas 100X en DMSO mediante diluciones en serie 1:3,4 con valores duplicadas para cada concentración. Los valores IC_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando software estándar (GraphPad Prism o equivalente).

3. Ensayo de proliferación

Las células tumorales humanas (Tabla 8) se obtuvieron originalmente de la *American Type Culture Collection* (ATCC), la *Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen* (DSMZ, Colección de Microorganismos y Cultivos Celulares de Alemania) o Epo GmbH Berlín.

Las células en crecimiento adherente (HeLa, HeLa-

MaTu-ADR, HT-144, Lovo, HT-29, NCI-H460, DU145, Caco2, B16F10) se plaquearon a una densidad de 1500-4000 células/punto de medición, dependiendo del índice de crecimiento de la línea celular, en una placa para mutititulación de 96 pocillos, en 200 µl de medio de crecimiento (DMEM/HAMS F12, 2 mM de L-glutamina, 10% de suero fetal bovino). Después de 24 horas, las células de una placa (placa cero) se tiñeron con violeta cristal (véase más adelante), en tanto el medio en las otras placas fue reemplazado por medio de cultivo fresco (200 µl) al cual se agregaron las sustancias de prueba a diversas concentraciones (0 µM, y en el rango de 0,001 nM-10 µM; la concentración final del solvente de dimetilsulfóxido era del 0,1 ó 0,5%). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de las sustancias de prueba. La proliferación de las células se determinó por tinción de las células con violeta cristal: las células se fijaron a temperatura ambiente durante 15 min por adición de 20 µl/punto de medición de una solución con una fuerza del 11% de glutaraldehído. Después de lavar las células fijadas tres veces con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron por adición de 100 µl/punto de medición de una solución de violeta cristal de un 0,1% de fuerza (el pH se ajustó en 3 por adición de ácido

acético). Después de lavar las células tres veces con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. El colorante se disolvió por adición de 100 µl/punto de medición de una solución de ácido acético de un 10% de fuerza. La absorbancia se determinó por fotometría a una longitud de onda de 595 nm. Se calculó el porcentaje de cambio en el crecimiento celular normalizando los valores medidos a los valores de absorbancia de la placa del punto cero (= 0%) y la absorbancia de las células no tratadas (0 µM) (= 100%). Los valores de IC_{50} se determinaron por medio de un ajuste de cuatro parámetros.

Se plaquearon las células que crecían en suspensión (GRANTA-519, Jeko-1) a una densidad celular de 2000-4000 células/punto de medición, dependiendo del índice de crecimiento de la línea celular, en una placa para mutititulación de 96 pocillos de paredes negras, fondo transparente, en 100 µl de medio de crecimiento (DMEM/HAMS F12, 2 mM de L-glutamina, 10% de suero fetal bovino). Después de 24 horas, se determinó la densidad celular en una placa (placa cero) por adición de 60 µl/punto de medición de una solución de CTG (solución Promega Cell Titer-Glo (números de catálogo G755B y G756B)), y subsiguiente incubación durante 2 min seguido por 10 min de agitación (en oscuridad) y

medición de la luminiscencia (VICTOR V, Perkin Elmer).

En el caso de las placas de prueba, se prepararon sustancias de prueba a varias concentraciones (0 µM, y también en el rango de 0,001-10 µM; la concentración final del solvente dimetilosulfóxido era del 0,1 ó 0,5%) como soluciones concentradas 3X en medio de crecimiento fresco. Se agregaron alícuotas de 50 µl cada una a las suspensiones celulares y las células se incubaron durante 4 días en la presencia de las sustancias de prueba. A continuación, se determinó la densidad celular usando una solución CTG como se describió previamente y se calcularon los valores de IC_{50} utilizando un ajuste de cuatro parámetros.

Las sustancias se investigaron en las siguientes líneas de células, que, a modo de ejemplo, representan las indicaciones especificadas (Tabla 8).

Tabla 8: Listado de las líneas de células investigadas en los ensayos de proliferación.

Indicación tumoral	**Línea celular**	**Fuente**
Cáncer de cuello de útero	HeLa HeLa-MaTu-ADR (resistente a múltiples fármacos)	DSMZ ACC-57 Epo GmbH

Indicación tumoral	**Línea celular**	**Fuente**
Cáncer de colon y colorrectal	Lovo HT29 Caco-2	DSMZ ACC-500 DSMZ ACC-299 DSMZ ACC-169
Linfoma, células del manto	GRANTA-519 Jeko-1	DSMZ ACC-342 DSMZ ACC-553
Melanoma, maligno	HT-144 B16F10	ATCC HTB-63 ATCC CRL-6475
Cáncer de pulmón de células no pequeñas	NCI-H460	ATCC HTB-177
Cáncer de próstata (independiente de hormonas)	DU145	DSMZ ACC-261

Los resultados de los ensayos de proliferación demuestran la eficacia de los compuestos de prueba en las células tumorales humanas investigadas. Estos datos sugieren el uso posible de los compuestos de prueba en los tipos de tumores investigados.

Tabla 9: Inhibición de la proliferación de células HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2 y B16F10 por los compuestos de acuerdo con la presente invención, determinada como se describió

precedentemente. Todos los valores de IC_{50} (concentración inhibidora a 50% del efecto máximo) se expresan en M; "n.t." significa que los compuestos no fueron evaluados en el ensayo respectivo.

①: N° de ejemplo

②: Inhibición de la proliferación de células HeLa

③:Inhibición de la proliferación de células HeLa-MaTu-ADR

④:Inhibición de la proliferación de células NCI-H460

⑤: Inhibición de la proliferación de células DU145

⑥:Inhibición de la proliferación de células Caco-2

⑦:Inhibición de la proliferación de células B16F10

Tabla 9: Inhibición de la proliferación

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
3	2,77 E-6					
5		> 3,00 E-6	6,41 E-7	3,68 E-7	2,19 E-6	2,98 E-6
6	1,49 E-6					
7	1,33 E-6	2,31 E-6 > 1,00 E-5 8,97 E-6	1,02 E-6	1,59 E-6	5,95 E-6	2,98 E-6
8	2,26 E-6	> 3,00 E-6	9,09 E-7	2,05 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6

9	1,01 E-6					
10	4,96 E-7	1,30 E-6	4,47 E-7	8,27 E-7	1,46 E-6	2,98 E-6
11	> 1,00 E-5 3,05 E-6 2,28 E-6					
14	1,99 E-6					
15	1,41 E-6	> 3,00 E-6	5,28 E-7	8,17 E-7	1,72 E-6	> 3,00 E-6
24		3,41 E-6	3,78 E-7	1,35 E-6	8,33 E-7	3,65 E-6
26	2,96 E-7	> 1,00 E-6	5,86 E-7	7,25 E-7	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6
27	3,55 E-7					
28	3,16 E-7					
29	3,94 E-7	4,98 E-7	2,43 E-7	2,91 E-7	5,77 E-7	1,58 E-6
30	5,12 E-7	> 3,00 E-6	2,93 E-7	3,25 E-7	2,89 E-6	1,37 E-6
31	1,25 E-6	> 3,00 E-6	6,85 E-7	1,11 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6
32	1,56 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6 1,95 E-6	1,84 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6
33		> 3,00 E-6	2,69 E-7	1,01 E-6	6,53 E-7	1,08 E-6
34	1,02 E-6	> 3,00 E-6	1,63 E-6	2,39 E-6	4,99 E-6	> 3,00 E-6

37	5,08 E-6					
39	1,05 E-6		4,00 E-7	8,37 E-7		
40	2,72 E-6	2,26 E-6	6,72 E-7	1,15 E-6	1,97 E-6	2,82 E-6 > 3,00 E-6
43	3,88 E-6					
44	1,01 E-6	> 1,00 E-5	2,01 E-6	4,45 E-6	7,69 E-6	> 1,00 E-5
50	> 1,00 E-5 > 1,00 E-5					
51	1,23 E-6	1,80 E-6	3,91 E-7	8,95 E-7	2,93 E-6	> 3,00 E-6
53	1,41 E-6					
57		6,98 E-6 > 3,00 E-6	3,74 E-7	1,56 E-6	5,51 E-7 > 3,00 E-6	6,32 E-6 > 3,00 E-6
60	9,98 E-7	2,17 E-6	6,91 E-7	7,30 E-7	1,98 E-6	> 3,00 E-6
62	1,64 E-7	> 3,00 E-6 1,13 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 2,29 E-7	< 3,00 E-8 > 3,00 E-6	1,31 E-7 2,18 E-5 > 3,00 E-6
63		1,53 E-6	3,08 E-7	9,15 E-7	1,54 E-6	2,19 E-6

64		1,17 E-6	9,23 E-8	5,06 E-7	8,44 E-7	8,76 E-7
66		8,90 E-6 > 3,00 E-6	1,27 E-7	7,26 E-7 > 3,00 E-6	3,35 E-6	2,98 E-6
69	1,91 E-7					
70	2,01 E-7					
71	1,67 E-7					
72	2,00 E-7					
73	1,81 E-7	1,79 E-6	5,90 E-8	7,48 E-7	6,31 E-7	6,04 E-7
74	2,03 E-7	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6
75	2,71 E-7					
76	9,68 E-7					
77	2,54 E-7					
78	6,55 E-7					
79	3,03 E-7	2,30 E-6	9,37 E-8	6,56 E-7	8,68 E-7	1,06 E-6
80	1,87 E-7					
81	2,45 E-7					
82	5,29 E-7					
83	3,31 E-7					
84	1,30 E-7					
85	4,38 E-7					
87	5,43 E-7					
88	1,57 E-7	2,91 E-7	8,17 E-8	1,04 E-7	2,86 E-7	4,98 E-7
89	1,42 E-7					

90	9,20 E-8					
91	1,08 E-7					
92	1,17 E-7					
93	1,79 E-7					
94	2,68 E-7					
95	2,11 E-7					
96	1,69 E-7					
97	2,52 E-7					
98	4,40 E-7					
99	4,00 E-7					
100	9,50 E-7					
101	3,41 E-7					
102	6,04 E-7					
103	3,74 E-7					
104	4,99 E-7					
105	1,00 E-6					
106	4,34 E-7					
107	3,06 E-7					
108	4,56 E-7					
109	2,98 E-7					
110	2,06 E-7					
111	1,56 E-7	2,26 E-7	6,50 E-8	1,10 E-7	2,37 E-7	7,11 E-7
112	9,95 E-8					
113	1,22 E-7					
114	1,77 E-7					

115	1,99 E-7					
116	2,84 E-7					
117	2,25 E-7					
118	1,71 E-7					
119	4,25 E-7					
120	3,54 E-7					
121	3,52 E-7					
122	7,06 E-7					
123	4,31 E-7					
124	1,56 E-7					
125	7,05 E-7	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	5,61 E-7 5,41 E-7	7,12 E-7 7,64 E-7	> 3,00 E-6 2,63 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6
126	1,70 E-7	5,95 E-7	8,84 E-8	9,40 E-8	3,40 E-7	9,06 E-7
127	5,78 E-7					
128	7,70 E-7					
129	6,86 E-7					
130	3,74 E-7					
131	3,49 E-7					
132	5,07 E-7					
133	1,07 E-6					
134	1,53 E-6					
135	1,82 E-6					
136	5,75 E-7					

137	3,83 E-7	7,91 E-7	1,53 E-7	1,46 E-7	5,49 E-7	7,79 E-7
138	6,19 E-7					
139	1,37 E-6					
142	1,59 E-6					
143	5,43 E-7					
144	> 3,00 E-6					
145	2,48 E-7	5,22 E-7	9,06 E-8	3,05 E-8	4,92 E-7	1,09 E-6
146	1,11 E-6					
147	9,53 E-7					
148	8,05 E-7					
151	9,21 E-7	2,15 E-6	6,73 E-7	1,90 E-6	2,05 E-6	2,13 E-6
152	6,71 E-7					
153	7,59 E-7					
155	9,59 E-7					
156						
157	8,72 E-7	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6
158	3,28 E-7					
159	6,16 E-8					
160	4,51 E-7					
161	5,88 E-7					
162	1,22 E-6					

169	7,31 E-7	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	2,62 E-6 5,62 E-7	2,82 E-6 5,91 E-7	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6
170	2,41 E-6					
172	2,10 E-6					
173	> 3,00 E-6					
176	2,52 E-6					
177	> 3,00 E-6					
178	> 3,00 E-6					
179	> 3,00 E-6					
185	> 3,00 E-6					
186	7,89 E-7					
189	1,01 E-6					
190	3,34 E-7					
191	2,12 E-6					
194	8,92 E-7					
195	3,01 E-6					
196	1,02 E-6	> 3,00 E-6	2,91 E-7	1,44 E-7	8,69 E-7	1,47 E-6

197	1,01 E-6	> 3,00 E-6	5,16 E-7	1,29 E-7	> 3,00 E-6	2,96 E-6
198	> 3,00 E-6					
199	8,57 E-7	9,65 E-7	3,20 E-7	2,44 E-7	7,08 E-7	> 1,00 E-6
200	1,96 E-6					
201	> 3,00 E-6					
202	1,53 E-6					
203	9,98 E-7					
204	5,68 E-7					
205	6,72 E-7	1,49 E-6	2,19 E-7	6,52 E-7	1,24 E-6	1,70 E-6
213	> 3,00 E-6					
214	> 3,00 E-6					
215	> 3,00 E-6					
216	1,01 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	1,11 E-6 1,02 E-6	1,66 E-6 1,33 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6
218	3,00 E-7					
219	2,98 E-6					

220	6,04 E-7	9,93 E-7	3,03 E-7	3,34 E-7	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6
221	> 3,00 E-6					
222	9,75 E-7					
227	1,94 E-6					
228	2,25 E-7	5,94 E-7	2,33 E-7	3,13 E-7	6,37 E-7	2,60 E-6
229	4,47 E-7					
230	3,80 E-7					
232	3,41 E-7					
233	1,80 E-7					
234	1,21 E-6					
235	9,50 E-7					
236	7,92 E-7					
237	5,28 E-7					
238	1,18 E-6					
239	1,13 E-6					
241	1,71 E-7					
242	8,11 E-7					
243	3,60 E-7					
245	3,43 E-7					
246	2,84 E-6					
247	2,28 E-7					
248	4,51 E-7					
249	4,09 E-7					

250	1,16 E-7					
251	8,00 E-7					
252	2,22 E-7					
253	5,58 E-7					
254	3,12 E-7					
255	4,58 E-7					
258	2,63 E-7					
259	4,97 E-7					
260	4,85 E-7					
261	4,20 E-7					
262	4,71 E-7					
263	3,32 E-7					
264	1,98 E-7					
266	1,54 E-7					
267	2,97 E-6					
268	4,15 E-7					
269	4,05 E-7					
270	5,65 E-7					
271	1,33 E-6					
272	6,48 E-7					
273	9,99 E-7					
274	6,10 E-7					
277	4,01 E-7					
278	1,68 E-7					
280	4,17 E-7					

281	2,59 E-7					
282	1,18 E-6					
283	1,46 E-7					
284	8,52 E-7					
286	2,93 E-7	8,82 E-7	7,56 E-8	4,86 E-8	5,29 E-7	5,86 E-7
291	1,52 E-6					
292	2,64 E-6					
294	2,45 E-6					
296	2,74 E-6					
298	2,44 E-6					
299	> 3,00 E-6					
301	2,82 E-6					
303	> 3,00 E-6					
304	> 3,00 E-6					
306	> 3,00 E-6					
310	> 3,00 E-6					
312	> 3,00 E-6					
313	2,54 E-6					

314	> 3,00 E-6					
316	> 3,00 E-6					
317	2,98 E-6					
318	2,00 E-6					
320	> 3,00 E-6					
321	> 3,00 E-6					
322	> 3,00 E-6					
323	2,22 E-6					
324	2,42 E-6					
325	9,99 E-7					
326	2,92 E-6					
327	1,89 E-6					
330	> 3,00 E-6					
332	> 3,00 E-6					
333	> 3,00 E-6					
334	> 3,00 E-6					

335	2,96 E-6					
337	1,71 E-6					
339	> 3,00 E-6					
340	2,95 E-6					
341	1,59 E-6					
343	1,71 E-6					
345	> 3,00 E-6					
348	6,13 E-7	9,40 E-7	3,99 E-7	5,18 E-7	8,22 E-7	2,22 E-6
349	> 3,00 E-6					
350	> 3,00 E-6					
351	3,00 E-6					

4. Ensayo con fosfo-H2AX

La Fosfo-Ser139 Histona H2AX (también conocida como γH2AX, UniProtKB/Swiss-Prot P16104) representa un marcador celular temprano para la respuesta al daño de ADN. En particular, H2AX es fosforilada por la ATR con el estrés de replicación de ADN. Se plaquearon células de adenocarcinoma colorrectal humana HT-29, obtenidas originalmente de DSMZ, a una densidad de 12000 células/punto de medición en una placa para mutititulación de 96 pocillos de paredes negras, fondo

transparente, en 100 µl de medio de crecimiento (DMEM/HAMS F12, 2 mM de L-glutamina, 10% de suero fetal bovino). Después de 24 horas, se agregaron las sustancias de prueba a varias concentraciones (0 µM, y también en el rango de 0,001-10 µM por cuadruplicado; la concentración final del solvente dimetilo sulfóxido era del 0,1%) seguido por adición de una solución de hidroxiurea para obtener una concentración final de 2,5 mM y un volumen de ensayo final de 200 µl. Se dejó una placa de control sin tratar y por lo demás se procesó en paralelo. Las células se incubaron durante 30 min a 37 °C. A continuación, se evaporó cuidadosamente el medio de crecimiento y las células se fijaron con 50 µl/pocillo de metanol helado durante 15 min. Las células se lavaron una vez con 100 µl/pocillo de PBS, seguido por incubación con 50 µl/pocillo de solución amortiguadora de bloqueo (Liqor, 927-40000) durante 1 h a temperatura ambiente. Después, las células se incubaron con 50 µl/pocillo de anticuerpo anti-fosfo-H2AX (Ser 139) (Merck Millipore, clon JBW301, 05-636) diluido 1:500 en solución amortiguadora de bloqueo durante 1 h a temperatura ambiente (o durante la noche a 4 °C). Las células se lavaron tres veces con 100 µl/pocillo de PBS, seguido por incubación con 50 µl/pocillo de una solución diluida 1:500 de anticuerpo

anti-IgG de ratón de burro conjugado con Alexa Fluor 488 (Life Technologies, A-21202) en TBST durante 1 h a temperatura ambiente y protegido contra la luz. Después de lavar las células tres veces con 100 µl/pocillo de PBS, los pocillos se llenaron con 100 µl de PBS y se determinó la fluorescencia usando un citómetro de barrido láser Acumen (TTP Labtech). El porcentaje de cambio en el contenido de fosfo-H2AX inducido por hidroxiurea se calculó normalizando los valores medidos con respecto a los valores de fluorescencia de los pocillos control no tratados (= 0%) y la fluorescencia de los pocillos de control con hidroxiurea sin compuestos de prueba (0 µM, =100%). Los valores de IC_{50} se determinaron por medio de un ajuste de cuatro parámetros.

5. Ensayo de permeabilidad con Caco-2

Se sembraron células Caco-2 (obtenidas de DSMZ Braunschweig, Alemania) a una densidad de 4,5 x 10^4 células por cavidad sobre placas de 24 cavidades, de 0,4 µm de tamaño de poro, y se cultivaron durante 15 días en medio DMEM suplementado con 10% de suero fetal bovino, 1% de GlutaMAX (100x, GIBCO), 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina (GIBCO) y 1% de aminoácidos no esenciales (100 x). Las células se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera humidificada con

5% de CO2. El medio se cambió cada 2-3 días. Antes de conducir el ensayo de permeación, se reemplazó el medio de cultivo por una solución amortiguadora de transporte de Hepes-carbonato sin FCS (pH 7,2). Para evaluar la integridad de la monocapa se midió la resistencia eléctrica transepitelial (TEER). Los compuestos de prueba se predisolvieron en DMSO y se agregaron al compartimento apical o basolateral a una concentración final de 2 µM. Se tomaron muestras antes y después de 2 hs de incubación a 37 °C de ambos compartimentos. El análisis del contenido de compuestos se efectuó luego de una precipitación con metanol mediante análisis por LC/MS/MS. La permeabilidad (Papp) se calculó en las direcciones apical a basolateral (Papp A → B) y basolateral a apical (Papp B → A). La permeabilidad aparente se calculó usando la siguiente ecuación:

Papp = (Vr/Po)(1/S)(P2/t)

Donde Vr es el volumen de medio en la cámara de recepción, Po es el área del pico medida para la droga de prueba en la cámara donante a t=o, S es el área de superficie de la monocapa, P2 es el área pico medida para la droga de prueba en la cámara aceptora después de 2 hs de incubación, y t es el tiempo de incubación. La relación del eflujo basolateral (B) a apical (A) se calculó dividiendo el valor de Papp B-A por el valor de

Papp A-B. Además se calculó la recuperación de compuestos. Como un control de ensayo se analizaron compuestos de referencia en paralelo.