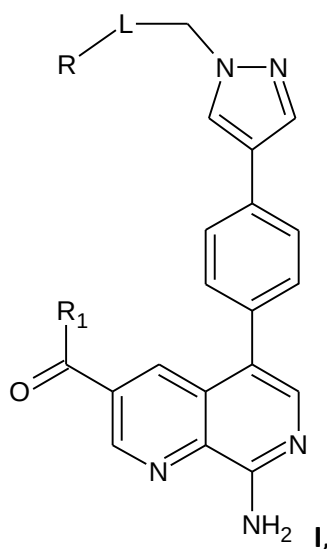


## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de este,

donde L es  $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-3}-$ ,  $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}-\text{C(O)}-$ ,  $-\text{C(O)}-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}-$ ;

R es  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{OR}^6$ ;

$\text{R}^1$  es  $-\text{NR}^2\text{R}^3$ ;

$\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son -de manera independiente- H; alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $\text{R}^7$ ; alquenido  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $\text{R}^7$ ; alquínido  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $\text{R}^7$ ; cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_7$ , insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $\text{R}^8$ ; cicloalquénido  $\text{C}_3\text{-C}_7$ , insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $\text{R}^8$ ; heterociclilo de 5-6 miembros con 1 a 2 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $\text{R}^9$ ; arilo, insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $\text{R}^{10}$ ; heteroarilo con 1-4 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $\text{R}^{11}$ , o

$\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 1-3 heteroátomos, seleccionados de N y O, donde el anillo heterocíclico, formado por  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , puede estar insustituido o sustituido con uno o

varios sustituyentes  $R^9$ ;

$R^4$  y  $R^5$  son -de manera independiente- H; alquilo  $C_1-C_6$ , insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $R^{12}$ ; alquenilo  $C_2-C_6$ , insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $R^{12}$ ; alquinilo  $C_2-C_6$ , insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $R^{12}$ ; cicloalquilo  $C_3-C_7$ , insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $R^{13}$ ; cicloalquenilo  $C_3-C_7$ , insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $R^{13}$ ; heterociclilo de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $R^{16}$ ; arilo, insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $R^{15}$ ; heteroarilo con 1-4 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $R^{16}$ , o

$R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 1-3 heteroátomos, seleccionados de N y O, donde el anillo heterocíclico, formado por  $R^4$  y  $R^5$ , puede estar insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $R^{14}$ ;

$R^6$  es H; alquilo  $C_1-C_6$ , insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $R^{17}$ ;

cada  $R^7$  y  $R^{12}$  es -de manera independiente- H, Hal, CN,  $-OR^{18}$ ,  $-NR^{19}R^{20}$ ,  $-C(=O)R^{18}$ ,  $-C(=O)NR^{19}R^{20}$ ,  $-NR^{21}C(=O)R^{18}$ ;  $-NR^{21}C(=O)NR^{19}R^{20}$ ;  $-SO_2R^{22}$ ;  $-SO_2NR^{23}R^{24}$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , insustituido o sustituido con uno o varios radicales, seleccionados de alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno;

cada  $R^9$  y  $R^{14}$  es -de manera independiente- H, Hal, CN,  $-OR^{18}$ ,  $-NR^{19}R^{20}$ ,  $-C(=O)R^{18}$ ,  $-C(=O)NR^{19}R^{20}$ ,  $-NR^{21}C(=O)R^{18}$ ;  $-NR^{21}C(=O)NR^{19}R^{20}$ ;  $-SO_2R^{22}$ ;  $-SO_2NR^{23}R^{24}$ , grupo oxo, alquilo  $C_1-C_6$ , insustituido o sustituido con uno o varios halógenos; cicloalquilo  $C_3-C_7$ , insustituido o sustituido con uno o varios radicales, seleccionados de alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno;

cada  $R^8$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$  y  $R^{16}$  es -de manera independiente- H, Hal, CN,  $-OR^{18}$ ,  $-NR^{19}R^{20}$ ,  $-C(=O)R^{18}$ ,  $-C(=O)NR^{19}R^{20}$ ,  $-NR^{21}C(=O)R^{18}$ ;  $-NR^{21}C(=O)NR^{19}R^{20}$ ;  $-SO_2R^{22}$ ;  $-SO_2NR^{23}R^{24}$ , alquilo C 1-6, insustituido o sustituido con uno o varios halógenos; cicloalquilo  $C_3-C_7$ , insustituido o sustituido con uno o varios radicales, seleccionados de alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno;

cada  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  es -de manera independiente- H, alquilo  $C_1-C_6$ , insustituido o

sustituido con uno o varios halógenos; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, insustituido o sustituido con uno o varios radicales, seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno; o

R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 1-3 heteroátomos, seleccionados de N y O, donde el anillo heterocíclico, formado por R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup>, puede estar insustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, seleccionados del grupo oxo; Hal; OH; NH<sub>2</sub>; CN; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, insustituido o sustituido con uno o varios halógenos; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde L es -C(O)-, -CH<sub>2</sub>-.

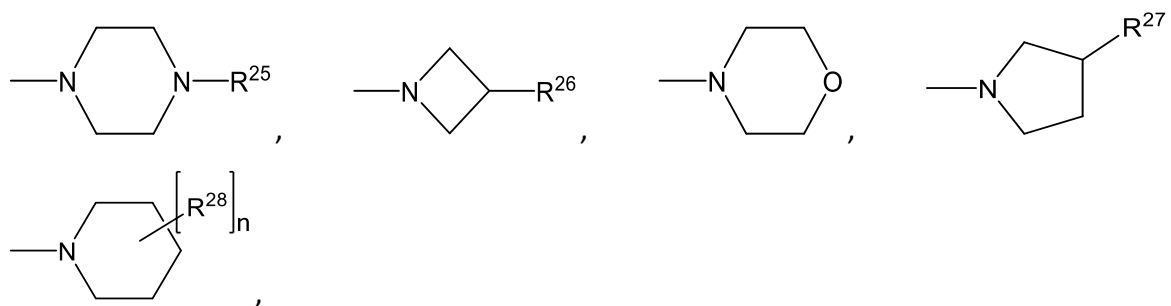
3. Un compuesto según las reivindicaciones 1-2, donde R<sup>1</sup> es -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son -de manera independiente- H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes R<sup>7</sup>; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes R<sup>8</sup>; heterociclilo de 5-6 miembros con 1 a 2 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes R<sup>9</sup>; arilo, insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes R<sup>10</sup>; heteroarilo con 1-4 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes R<sup>11</sup>;

cada R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> es -de manera independiente- H, Hal, CN, -OR<sup>18</sup>, -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -C(=O)R<sup>18</sup>, -C(=O)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>;

cada R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es -de manera independiente- H, Hal, CN, -OR<sup>18</sup>, -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -C(=O)R<sup>18</sup>, -C(=O)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, insustituido o sustituido con uno o varios halógenos;

cada R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> es -de manera independiente- H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, insustituido o sustituido con uno o varios halógenos; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, insustituido o sustituido con uno o varios radicales, seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno; o

donde R<sup>1</sup> es:

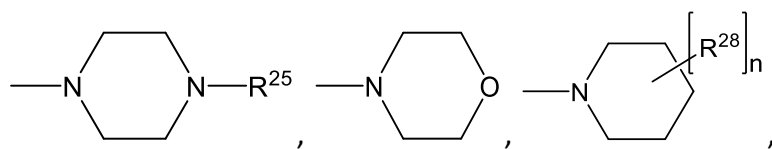


$R^{25}$  es H, alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$  son H, CN, OH, alcoxi  $C_1-C_4$ ;

$n$  es 0, 1, 2 o 3.

4. Un compuesto según las reivindicaciones 1-3, donde R es  $-NR^4R^5$ ,  $-OR^6$ ;
- cada  $R^4$  y  $R^5$  es -de manera independiente- H; alquilo  $C_1-C_6$ , insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $R^{12}$ ; cicloalquilo  $C_3-C_7$ , insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $R^{13}$ ; heterociclilo de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $R^{14}$ ; arilo, insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $R^{15}$ ; heteroarilo con 1-4 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $R^{16}$ ;
- cada  $R^{12}$  y  $R^{14}$  es -de manera independiente- H, Hal, CN,  $-OR^{18}$ ,  $-NR^{19}R^{20}$ ,  $-C(=O)R^{18}$ ,  $-C(=O)NR^{19}R^{20}$ ;
- cada  $R^{13}$ ,  $R^{15}$  y  $R^{16}$  es -de manera independiente- H, Hal, CN,  $-OR^{18}$ ,  $-NR^{19}R^{20}$ ,  $-C(=O)R^{18}$ ,  $-C(=O)NR^{19}R^{20}$ , alquilo  $C_1-C_6$ , insustituido o sustituido con uno o varios halógenos;
- cada  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  y  $R^{20}$  es -de manera independiente- H, alquilo  $C_1-C_6$ , insustituido o sustituido con uno o varios halógenos; cicloalquilo  $C_3-C_7$ , insustituido o sustituido con uno o varios radicales, seleccionados de alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno; o
- donde  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 1-3 heteroátomos, seleccionados de N y O, donde el anillo heterocíclico, formado por  $R^4$  y  $R^5$ , puede estar insustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes  $R^{14}$ ;
- donde el anillo heterocíclico de 4-7 miembros es



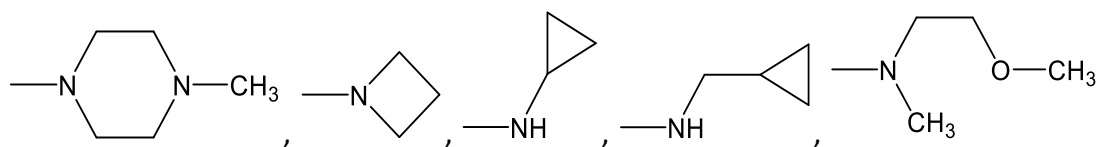
$R^{25}$  es H, alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^{28}$  es H, CN, OH, alcoxi  $C_1-C_4$ ;

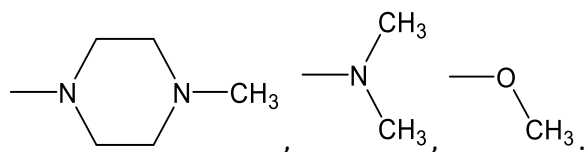
$n$  es 0, 1, 2 o 3.

$R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$ , insustituido o sustituido con uno o varios halógenos;

5. Un compuesto según la reivindicación 1, donde  $R^1$  es:



6. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R es:



7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el compuesto es:

8-amino-*N*-(ciclopropilmetil)-5-(4-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.43);

8-amino-*N*-(ciclopropilmetil)-5-(4-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.44);

8-amino-*N*-(ciclopropilmetil)-5-(4-(1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.45);

8-amino-*N*-ciclopropil-5-(4-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.46);

8-amino-*N*-(ciclopropil)-5-(4-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.47);

8-amino-*N*-ciclopropil-5-(4-(1-(2-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.48);

2-(4-(4-(8-amino-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1,7-naftiridina-5-il)fenil)-1*H*-pirazol-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida (3.49);

diclorhidrato de 2-(4-(4-(8-amino-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1,7-naftiridina-5-il)fenil)-1*H*-pirazol-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida (3.49×2HCl);

2-(4-(4-(8-amino-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1,7-naftiridina-5-il)fenil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(4-metilpiperazina-1-il)etan-1-ona (3.50);

(8-amino-5-(4-(1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridin-3-il)(4-metilpiperazina-1-il)metanona (3.51);

2-(4-(4-(8-amino-3-(axetidina-1-carbonil)-1,7-naftiridina-5-il)fenil)-1*H*-pirazol-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida (3.52);

2-(4-(4-(8-amino-3-(azetidina-1-carbonil)-1,7-naftiridina-5-il)fenil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(4-metilpiperazina-1-il)etan-1-ona (3.53);

(8-amino-5-(4-(1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridin-3-il) (azetidin-1-il)metanona (3.54);

8-amino-5-(4-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metil-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.55);

8-amino-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metil-5-(4-(1-(2-(4-metilpiperazina-1-il)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.56);

8-amino-*N*-(2-metoxietil)-5-(4-(1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.57).

8. Un método para inhibir la actividad biológica de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19 en un sujeto, que comprende poner en contacto las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19 con el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según las reivindicaciones 1-7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; dicha composición farmacéutica se formula para prevenir o tratar una enfermedad o un trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19.

10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9 para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19, donde la enfermedad o el trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19 es una enfermedad oncológica o hemato-oncológica.

11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 10, donde la enfermedad oncológica o hemato-oncológica se selecciona del grupo que comprende cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo (TNBC, *por sus siglas en inglés*), cáncer de próstata, cáncer de ovario metastático, cáncer de estómago metastático, leucosis, leucemia mieloide aguda, cáncer pancreático.

12. Un método para tratar una enfermedad o un trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependiente de ciclina CDK8/19 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición

según la reivindicación 9 a un sujeto que lo necesita.

13. Un método para tratar una enfermedad o un trastorno según la reivindicación 12, donde la enfermedad o el trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19 es una enfermedad oncológica o hemato-oncológica.

14. Un método para tratar una enfermedad según la reivindicación 13, donde la enfermedad oncológica o hemato-oncológica se selecciona del grupo que comprende cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de próstata, cáncer de ovario metastático, cáncer de estómago metastático, leucosis, leucemia mieloide aguda, cáncer pancreático.

15. El uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición según la reivindicación 9, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19 en un sujeto que lo necesita.

16. El uso según la reivindicación 15, donde la enfermedad o el trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19 es una enfermedad oncológica o hemato-oncológica.

17. El uso según la reivindicación 16, donde la enfermedad oncológica o hemato-oncológica se selecciona del grupo que comprende cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de próstata, cáncer de ovario metastático, cáncer de estómago metastático, leucosis, leucemia mieloide aguda, cáncer pancreático.

$R$  es  $-NR^4R^5$ ,  $-OR^6$ ;

$R^1$  es  $-NR^2R^3$ ;