

MOLÉCULAS PEQUEÑAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud de patente provisional india número 202141046053 presentada el 8 de octubre de 2021 y la solicitud de patente provisional de Estados Unidos número 63/308727 presentada el 10 de febrero de 2022, cuyas descripciones se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente solicitud se refiere a compuestos novedosos descritos en la presente descripción, el método para prepararlos, su composición farmacéutica y el método para su uso. En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (A) o sales farmacéuticamente aceptables de estos como inhibidores de la proteína KRAS y útiles en el tratamiento, prevención y/o mejora de enfermedades o trastornos asociados con KRAS especialmente el cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los genes están en el ADN de cada célula del cuerpo humano que controlan cómo funciona la célula, lo que incluye: cuán rápido crece, con qué frecuencia se divide o cuánto tiempo vive. Los genes controlan cómo funcionan sus células mediante la producción de proteínas. Las proteínas tienen funciones específicas y actúan como mensajeros para la célula y cada gen debe tener las instrucciones correctas para producir su proteína. Esto permite que la proteína realice la función correcta para la célula. Todos los cánceres comienzan cuando uno o más genes en una célula mutan. Una mutación es un cambio. Crea una proteína anómala. O puede evitar la formación de una proteína. Una proteína anómala proporciona información diferente a la de una proteína normal. Esto puede provocar que las células se multipliquen de manera incontrolable y se vuelvan cancerosas.

En líneas generales, los dos tipos básicos de mutaciones genéticas a los que se hace referencia por los investigadores son (a) mutaciones y factores adquiridos que provocan estas mutaciones incluyen el uso de tabaco, la exposición a radiación ultravioleta (UV), virus o edad. El cáncer que se produce debido a mutaciones adquiridas se denomina cáncer esporádico. (b) Mutaciones de la línea germinal: Unas mutaciones de la línea germinal son menos frecuentes y se

producen en una célula espermática u óvulo. Debido a que la mutación afecta a las células reproductivas, puede pasar de generación a generación. El cáncer provocado por mutaciones de la línea germinal se denomina cáncer hereditario y representa entre el 5 % y el 20 % de todos los cánceres.

Muchos de los genes que contribuyen al desarrollo del cáncer se dividen en amplias categorías:

Genes de reparación del ADN. Estos errores solucionan los errores que se producen al copiar el ADN. Muchos de ellos funcionan como genes supresores de tumores. *BRCA1*, *BRCA2* y *p53* son todos genes de reparación del ADN. Si una persona tiene un error en un gen de reparación del ADN, los errores permanecen sin corregir y los errores pueden provocar mutaciones. Estas mutaciones pueden finalmente provocar cáncer, particularmente si dichas mutaciones se producen en genes supresores de tumor u oncogenes.

Genes supresores de tumores. Estos son genes protectores. Normalmente, limitan el crecimiento celular mediante el control de la rapidez con la que las células se dividen en células nuevas, la reparación del ADN con errores de apareamiento y el control de la muerte celular. Cuando un gen supresor tumoral muta, las células crecen de manera incontrolable y eventualmente pueden formar un tumor. Los ejemplos de genes supresores de tumores incluyen *BRCA1*, *BRCA2*, y *p53* o *TP53*

Oncogenes. Estos convierten una célula saludable en una célula cancerosa. No se sabe que las mutaciones en estos genes sean hereditarias. Los dos oncogenes más comunes son HER2, una proteína especializada que controla el crecimiento y la propagación del cáncer. Se encuentra en algunas células cancerosas. Por ejemplo, células cancerosas de mama y ovario y RAS, el gen de la familia RAS, que produce proteínas implicadas en las vías de comunicación celular, el crecimiento celular y la muerte celular.

Una de tales mutaciones que se ha informado es la mutación en la familia de genes RAS. Se sabe que RAS actúa como un cambio molecular y es una proteína globular monomérica asociada con la membrana plasmática. RAS puede unirse a guanosina 5'-difosfato (GDP) (conocido como un estado en reposo o inactivo) o guanosina-5'-trifosfato (GTP) y convierte GDP en GTP (conocido como un "encendido" o en estado activo). Es el crecimiento lo que promueve los estímulos lo que provoca la inducción de RAS, en donde el intercambio de GDP a GTP se

produce allí al permitir que el estado activo de RAS interactúe con otras proteínas y active otras proteínas. Esta activación de RAS proporciona una señal a la célula para seguir creciendo y dividiéndose.

Es notable mencionar que la capacidad intrínseca de la proteína RAS de apagarse al cambiar de nuevo a GDP de GTP es muy baja y que para que RAS apague esta requiere proteínas de activación de GTPasa (GAP) que interactúan con RAS y aceleran en gran medida la conversión de GTP a GDP. Cualquier mutación en RAS que afecte su capacidad de interactuar con GAP o convertir GTP de nuevo a GDP da lugar a una activación prolongada de la proteína y, en consecuencia, una señalización prolongada y sobreactiva de RAS, en última instancia, provoca cáncer.

La familia RAS se divide adicionalmente en varios miembros tales como HRAS; KRAS; DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS sin embargo, los miembros RAS más notables asociados con cánceres son el homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata Harvey (HRAS), el homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten (KRAS) y el homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata Neuroblastoma (NRAS).

Con los tres miembros de HRAS, KRAS y NRAS, la mayoría de las mutaciones de alrededor de 25-30 % en tumores se detectan en el gen de KRAS con alrededor de 30 % de todos los tumores humanos que se informa que tienen alguna mutación en el gen de RAS.

La mutación del gen de KRAS es más frecuente en cáncer de páncreas, adenocarcinoma de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de vesícula biliar, cáncer de tiroides y cáncer de conductos biliares. También se han observado mutaciones de KRAS en alrededor de 25 % de los pacientes con NSCLC, y algunos estudios han indicado que las mutaciones de KRAS son un factor de pronóstico negativo en pacientes con NSCLC. Recientemente, se ha descubierto que las mutaciones de KRAS confieren resistencia a terapias dirigidas al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el cáncer colorrectal; comprender el estado de la mutación de KRAS parece estar ganando importancia antes del uso de inhibidores de tirosina cinasa (TKI).

Las mutaciones de KRAS más comunes se encuentran en el lazo P en los residuos G12 y G13 y en el residuo Q61 con G12C han sido una mutación frecuente del gen de KRAS. Se ha informado que la mutación G12C es de alrededor del 14-15 % en varios cánceres, la mayoría de los cuales se informaron en cáncer de pulmón y de colon.

Los investigadores han aprendido mucho sobre cómo funcionan los genes del cáncer. Pero muchos cánceres no están relacionados con un gen específico. El cáncer probablemente implica múltiples mutaciones génicas. Además, algunas pruebas sugieren que los genes interactúan con su entorno. Esto complica aún más nuestra comprensión del papel que desempeñan los genes en el cáncer. Los investigadores siguen estudiando cómo los cambios genéticos afectan el desarrollo del cáncer. Este conocimiento ha llevado a mejoras en la atención del cáncer, incluida la detección temprana, la reducción del riesgo, el uso de terapia dirigida y la supervivencia.

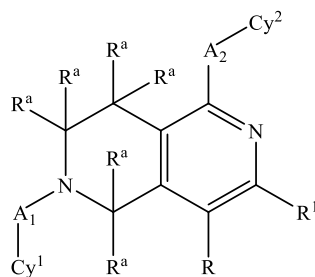
Creemos que, en general, el cáncer tiene muy pocas opciones de tratamiento, especialmente cuando el cáncer es el resultado de la metástasis y no es resecable. Por un lado, ha habido varios avances en las opciones de tratamiento, por ejemplo, el uso de quimioterapia, ya sea en monoterapia o en combinación con radiación y/o cirugía, sin embargo, por el otro lado, ha habido una cantidad significativa de desafíos con el pronóstico especialmente para los cánceres, tales como los cánceres de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer colorrectal.

En consecuencia, existe una necesidad médica no satisfecha de tratamientos para tales cánceres y la presente invención tiene como objetivo abordar los mismos.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (A), o sales o composiciones farmacéuticamente aceptables y métodos de tratamiento con ellos. En particular la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (A) y sales farmacéuticamente aceptables de estos útiles en el tratamiento del cáncer mediado por RAS.

En una modalidad de la invención, los compuestos de naftiridina sustituidos representados por la fórmula estructural (A)



(A)

o un tautómero de este, isótopo de este, profármaco de este, N-óxido de este, un éster farmacéuticamente aceptable de este, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, en donde

A₁ está ausente o se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido o no sustituido, -(CR^bR^c)_p-, -O-, -S-, -S(=O)_p-, -C(=O)-, -NR^x-, -CO-NR^x- y -NR^x-CO-.

A₂ está ausente o se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido o no sustituido, -(CR^bR^c)_p-, -O-, -S-, -S(=O)_p-, -C(=O)-, -NR^x-, -CO-NR^x- y -NR^x-CO-.

Cy¹ se selecciona de un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

Cy² se selecciona del grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido que se sustituye opcionalmente por E.

E es un grupo capaz de formar un enlace covalente o un "Electrófilo" o "resto electrófilo capaz de formar un enlace covalente.

R en cada aparición se selecciona independientemente de CN (Ciano), COOH, CONH₂, SO₃H, C(=O)OR^b, -C(=O)R^b, -C(=S)R^b, -C(=O)NR^bR^c, -C(=O)ONR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^bC(=O)NR^bR^c, -NR^bS(=O)R^c, -NR^bS(=O)₂R^c, -NR^b-OR^c, =N-NR^bR^c, -NR^bC(=O)OR^c, -NR^bC(=O)R^c, -NR^bC(=S)R^c, -NR^bC(=S)NR^bR^c, -SONR^bR^c, -SO₂NR^bR^c, -OR^b, -OR^bC(=O)NR^bR^c, -OR^bC(=O)OR^c, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^bR^c, -R^bNR^cC(=O)R^b, -R^bOR^c, -R^bC(=O)OR^c, -R^bC(=O)NR^bR^c, -R^bC(=O)R^c, -R^bOC(=O)R^c, -SR^b, -SOR^c, -SO₂R^b, -CR^bR^cC(=O)R^b o -CR^bR^cC(=S)R^z.

R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, cicloalquinalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclinalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, C(=O)OR^b, -C(=O)R^b, -C(=S)R^b, -C(=O)NR^bR^c, -C(=O)ONR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^bC(=O)NR^bR^c, -NR^bS(=O)R^c, -NR^bS(=O)₂R^c, -NR^b-OR^c, =N-NR^bR^c, -NR^bC(=O)OR^c, -NR^bC(=O)R^c, -NR^bC(=S)R^c, -NR^bC(=S)NR^bR^c, -SONR^bR^c, -SO₂NR^bR^c, -OR^b, -OR^bC(=O)NR^bR^c, -OR^bC(=O)OR^c, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^bR^c, -R^bNR^cC(=O)R^b, -R^bOR^c, -R^bC(=O)OR^c, -R^bC(=O)NR^bR^c, -R^bC(=O)R^c, -R^bOC(=O)R^c, -SR^b, -SOR^c, -SO₂R^b, -CR^bR^cC(=O)R^b o -CR^bR^cC(=S)R^z.

R^a en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, -C(=O)OR^b, -C(=O)R^b, -C(=S)R^b, -C(=O)NR^bR^c, -C(=O)ONR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^b-OR^c, -NR^bC(=O)NR^bR^c, -NR^bS(=O)R^c, -NR^bS(=O)₂R^c, -NR^b-OR^c, =N-NR^bR^c, -NR^bC(=O)OR^c, -NR^bC(=O)R^c, -NR^bC(=S)R^c, -NR^bC(=S)NR^bR^c, -SONR^bR^c, -SO₂NR^bR^c, -OR^b, -OR^bC(=O)NR^bR^c, -OR^bC(=O)OR^c, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^bR^c, -R^bNR^cC(=O)R^b, -R^bOR^c, -R^bC(=O)OR^c, -R^bC(=O)NR^bR^c, -R^bC(=O)R^c, -R^bOC(=O)R^c, -SR^b, -SOR^c, -SO₂R^b, -CR^bR^cC(=O)R^b o -CR^bR^cC(=S)R^z o dos cualesquiera de R^a pueden unirse para formar un anillo de 3-6 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a o

S o ; dos cualesquiera de R^a unidos al mismo átomo de carbono pueden unirse para formar un Oxo ($C=O$), Imino ($=NR^b$), $C=S(O)_p$, o anillo de 3-6 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x o S;

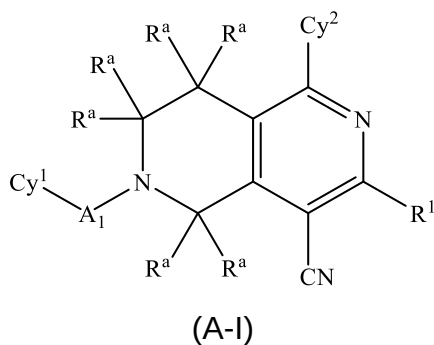
cada aparición de R^b y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocicliclalquilo sustituido, o amino sustituido o no sustituido, o dos cualesquiera de R^x y R^y cuando se unen a un átomo común pueden unirse para formar (i) un anillo de 3-14 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x o S, o (ii) un grupo oxo ($=O$), tio($=S$) o imino($=NR^x$);

cada aparición de R^x y R^z se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-S(=O)_q-R^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=Z)-R^a$, grupo alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

Z se selecciona de O o S; y

cada aparición de p es independientemente 0,1 o 2.

En una modalidad de la invención, los compuestos de naftiridina sustituidos representados por la fórmula estructural (A-I)



-o un tautómero de este, isótopo de este, profármaco de este, N-óxido de este, un éster farmacéuticamente aceptable de este, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, en donde

A₁ está ausente o se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido o no sustituido, -(CR^bR^c)_p-, -O-, -S-, -S(=O)_p-, -C(=O)-, -NR^x-, -CO-NR^x- y -NR^x-CO-.

Cy¹ se selecciona de un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

Cy² se selecciona del grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido que se sustituye opcionalmente por E.

E es un grupo capaz de formar un enlace covalente o un "Electrófilo" o "resto electrófilo capaz de formar un enlace covalente.

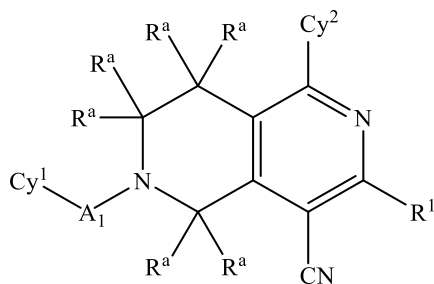
R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, C(=O)OR^b, -C(=O)R^b, -C(=S)R^b, -C(=O)NR^bR^c, -C(=O)ONR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^bC(=O)NR^bR^c, -NR^bS(=O)R^c, -NR^bS(=O)₂R^c, -NR^b-OR^c, =N-NR^bR^c, -NR^bC(=O)OR^c, -NR^bC(=O)R^c, -NR^bC(=S)R^c, -NR^bC(=S)NR^bR^c, -SONR^bR^c, -

SO₂NR^bR^c, -OR^b, -OR^bC(=O)NR^bR^c, -OR^bC(=O)OR^c, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^bR^c, -R^bNR^cC(=O)R^b, -R^bOR^c, -R^bC(=O)OR^c, -R^bC(=O)NR^bR^c, -R^bC(=O)R^c, -R^bOC(=O)R^c, -SR^b, -SOR^c, -SO₂R^b, -CR^bR^cC(=O)R^b o -CR^bR^cC(=S)R^z.

R^a en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, -C(=O)OR^b, -C(=O)R^b, -C(=S)R^b, -C(=O)NR^bR^c, -C(=O)ONR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^b-OR^c, -NR^bC(=O)NR^bR^c, -NR^bS(=O)R^c, -NR^bS(=O)₂R^c, -NR^b-OR^c, =N-NR^bR^c, -NR^bC(=O)OR^c, -NR^bC(=O)R^c, -NR^bC(=S)R^c, -NR^bC(=S)NR^bR^c, -SONR^bR^c, -SO₂NR^bR^c, -OR^b, -OR^bC(=O)NR^bR^c, -OR^bC(=O)OR^c, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^bR^c, -R^bNR^cC(=O)R^b, -R^bOR^c, -R^bC(=O)OR^c, -R^bC(=O)NR^bR^c, -R^bC(=O)R^c, -R^bOC(=O)R^c, -SR^b, -SOR^c, -SO₂R^b, -CR^bR^cC(=O)R^b o -CR^bR^cC(=S)R^z o dos cualesquiera de R^a pueden unirse para formar un anillo de 3-6 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a o S o ; dos cualesquiera de R^a unidos al mismo átomo de carbono pueden unirse para formar un Oxo (C=O), Imino (=NR^b), C=S(O)_p, o anillo de 3-6 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x o S;

cada aparición de R^b y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterociclicilalquilo sustituido, o amino sustituido o no sustituido, o dos cualesquiera de R^x y R^y cuando se unen a un átomo común pueden unirse para formar (i) un anillo de 3-14 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x o S, o (ii) un grupo oxo (=O), tio(=S) o imino(=NR^x); y cada aparición de p es independientemente 0,1 o 2.

En una modalidad de la invención, los compuestos de naftiridina sustituidos representados por la fórmula estructural (A-II)



(A-II)

o un tautómero de este, isótopo de este, profármaco de este, N-óxido de este, un éster farmacéuticamente aceptable de este, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, en donde

A₁ está ausente o se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido o no sustituido, -(CR^bR^c)_p-, -O-, -S-, -S(=O)_p-, -C(=O)-, -NR^x-, -CO-NR^x- y -NR^x-CO-.

Cy¹ se selecciona de un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

Cy² es heterociclilo sustituido o no sustituido, que se sustituye opcionalmente por E.

E es un grupo capaz de formar un enlace covalente o un "Electrófilo" o "resto electrófilo" capaz de formar un enlace covalente.

R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, C(=O)OR^b, -C(=O)R^b, -C(=S)R^b, -C(=O)NR^bR^c, -C(=O)ONR^bR^c, -

NR^bR^c , $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NR}^b-\text{OR}^c$, $=\text{N}-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{S})\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{SONR}^b\text{R}^c$, $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OR}^b$, $-\text{OR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{R}^b\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{R}^b\text{OR}^c$, $-\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{R}^b\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{SR}^b$, $-\text{SOR}^c$, $-\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{CR}^b\text{R}^c\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ o $-\text{CR}^b\text{R}^c\text{C}(=\text{S})\text{R}^z$.

R^a en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, hidróxido, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{ONR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b-\text{OR}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NR}^b-\text{OR}^c$, $=\text{N}-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{S})\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{SONR}^b\text{R}^c$, $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OR}^b$, $-\text{OR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{R}^b\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{R}^b\text{OR}^c$, $-\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{R}^b\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{SR}^b$, $-\text{SOR}^c$, $-\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{CR}^b\text{R}^c\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ o $-\text{CR}^b\text{R}^c\text{C}(=\text{S})\text{R}^z$ o dos cualesquiera de R^a pueden unirse para formar un anillo de 3-6 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NRa o S o ; dos cualesquiera de R^a unidos al mismo átomo de carbono pueden unirse para formar un Oxo ($\text{C}=\text{O}$), Imino ($=\text{NR}^b$), $\text{C}=\text{S}(\text{O})_p$, o anillo de 3-6 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x o S;

cada aparición de R^b y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquienilo sustituido o no sustituido, alquienilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquienilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterociclicilalquilo sustituido, o amino sustituido o no sustituido, o dos cualesquiera de R^x y R^y cuando se unen a un átomo común pueden unirse para formar (i) un anillo de 3-14 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x o S, o (ii) un grupo oxo ($=\text{O}$), tio($=\text{S}$) o imino($=\text{NR}^x$); y cada aparición de p es independientemente 0,1 o 2.

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde A_1 está ausente o es $-CR^bR^c-$; en donde cada uno de R^b y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido.

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II) en donde A_1 está ausente o es $-CR^bR^c-$; en donde R^b es independientemente metilo o etilo y R^c es hidrógeno.

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II) en donde A_1 está ausente o es $-CR^bR^c-$; en donde R^b es hidrógeno y R^c es hidrógeno.

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II) en donde A_1 está ausente o $-CH_2$ o $-(C=O)$

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II) en donde A_2 está ausente o es $-CR^bR^c-$; en donde cada uno de R^b y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido

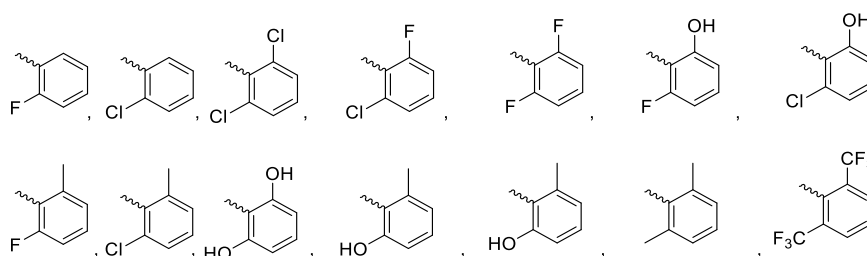
Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II) en donde A_2 está ausente o es $-CR^bR^c-$; en donde R^b es independientemente metilo o etilo y R^c es hidrógeno.

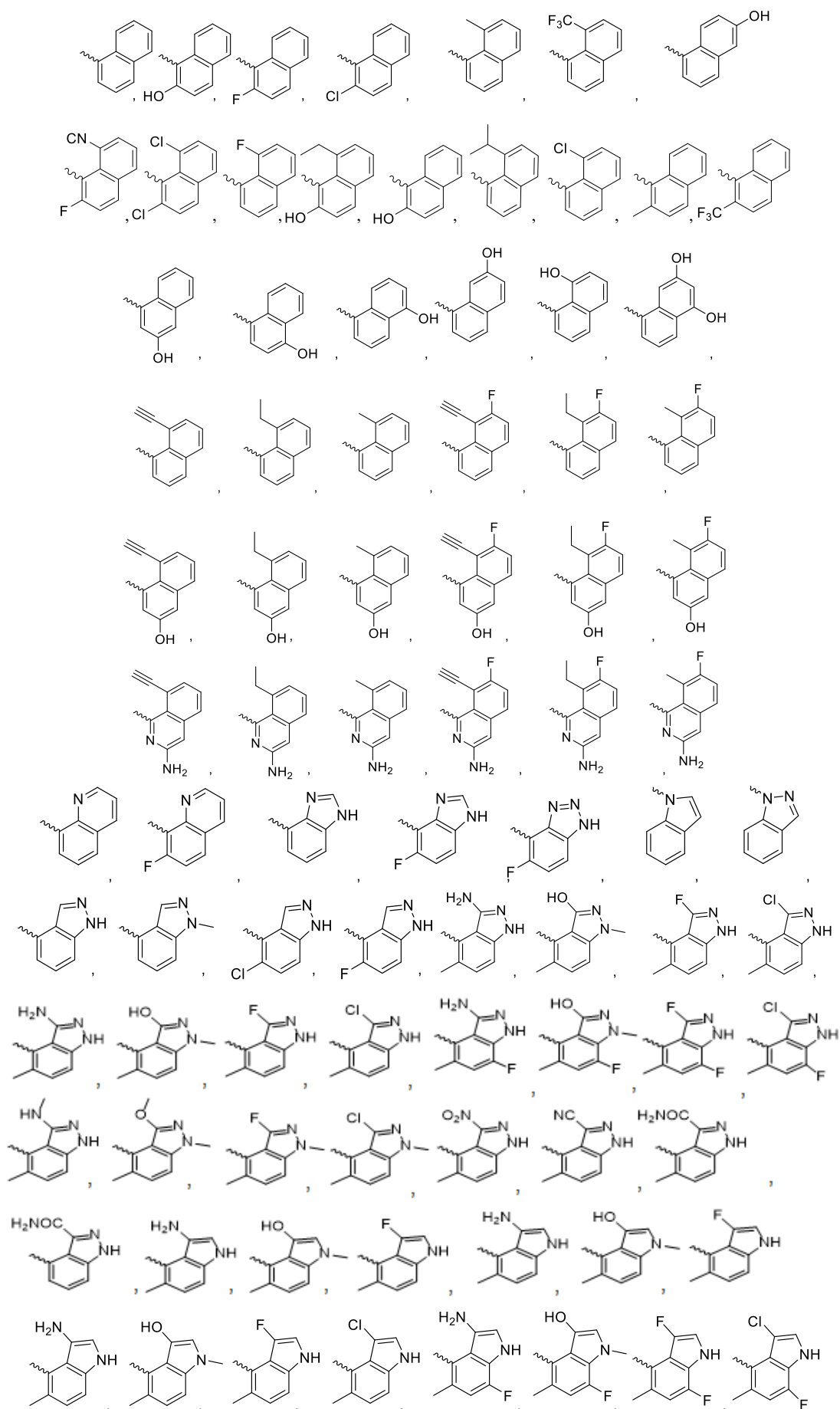
Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II) en donde A_2 está ausente.

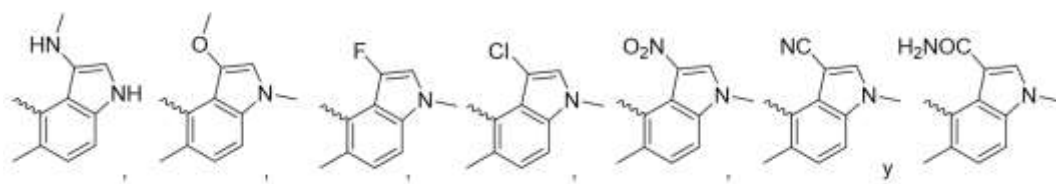
Además, se prefieren compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde Cy^1 se selecciona de un grupo cíclico seleccionado de heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde Cy^1 se selecciona de un grupo cíclico seleccionado de arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde Cy^1 se selecciona de



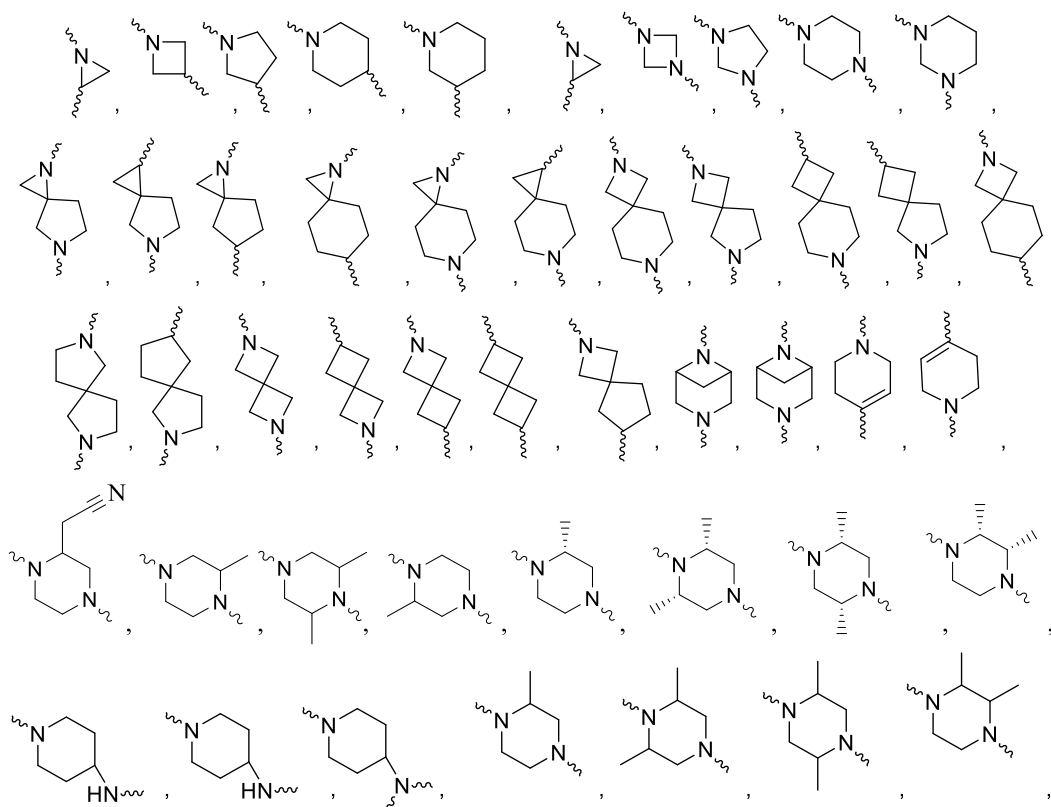


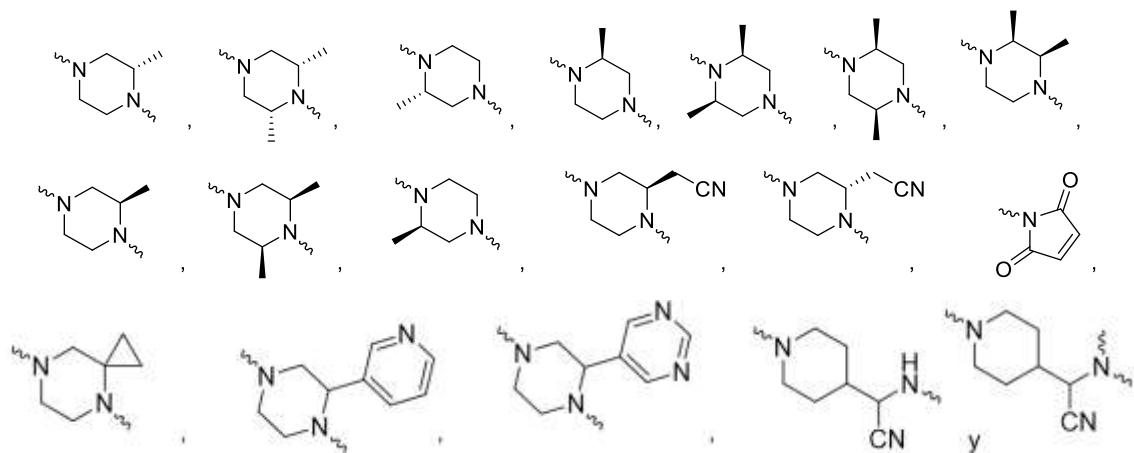


Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde Cy² se selecciona del grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde Cy² se selecciona del grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente además con el grupo E.

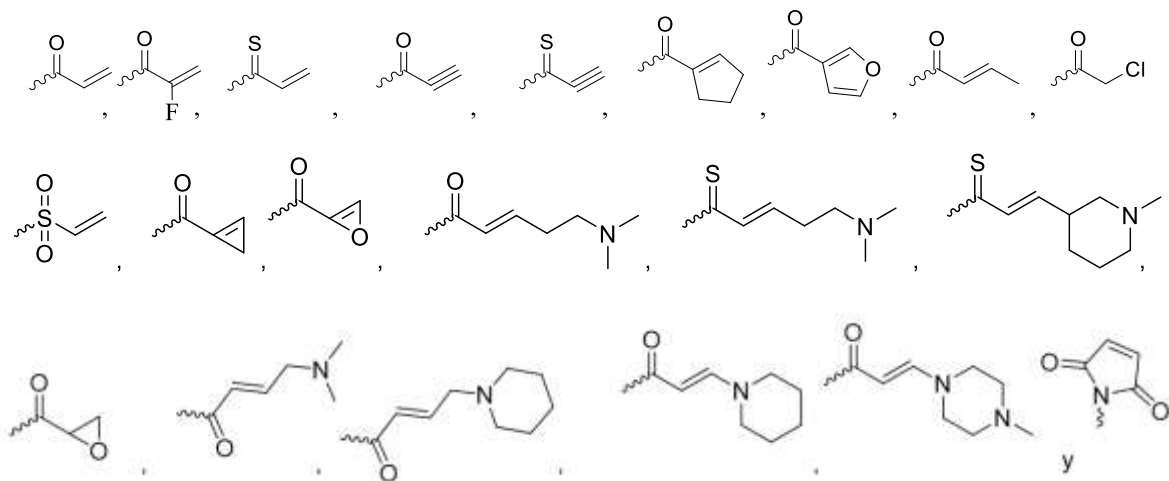
Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde Cy² se selecciona de



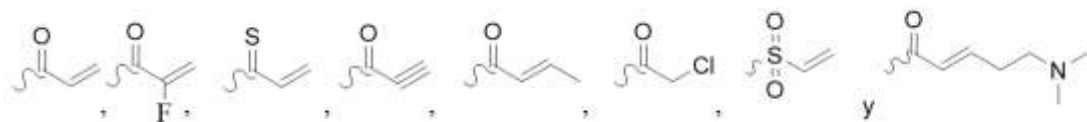


sustituido con E un grupo capaz de formar un enlace covalente.

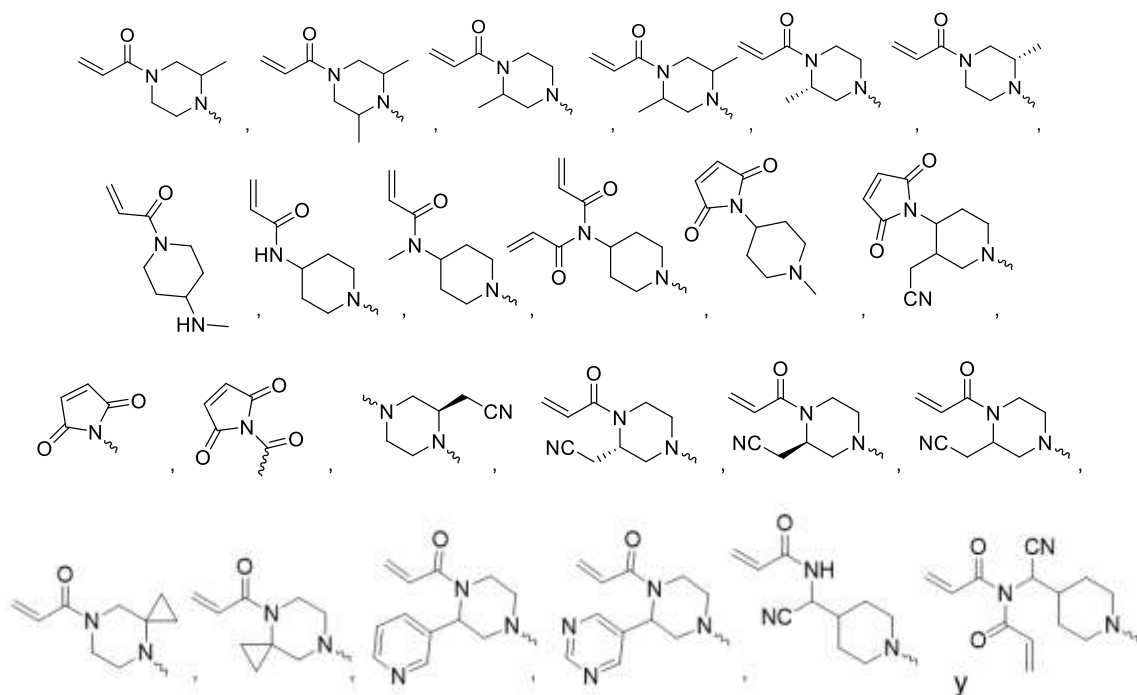
Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde E se selecciona de



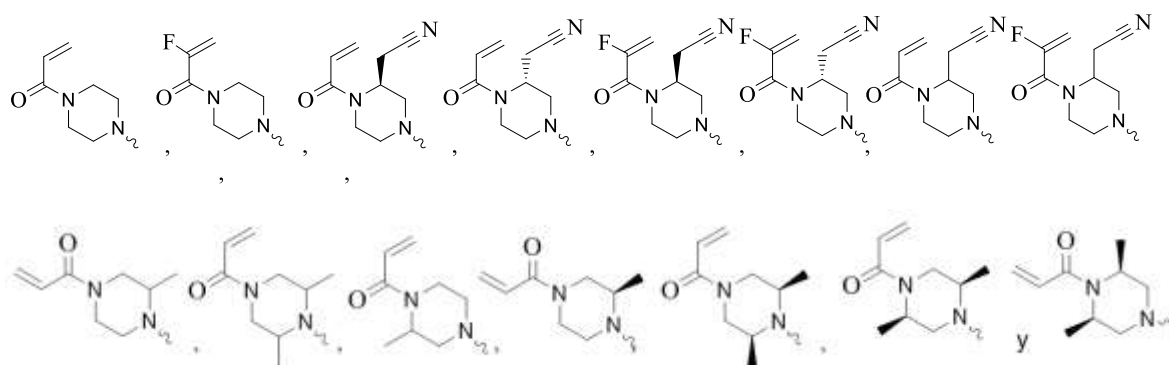
Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde E se selecciona de



Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde A_2-Cy^2-E se selecciona de



Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde A_2-Cy^2-E se selecciona de



Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde R es ciano (CN).

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, OR^b , $S-R^b$, $-S(=O)pR^b$, $-C(=O)-R^b$, $-NR^bR^c$, $-CO-NR^bR^c$ y $-NR^b-CO-R^c$;

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde R^1 es $-O-R^b$

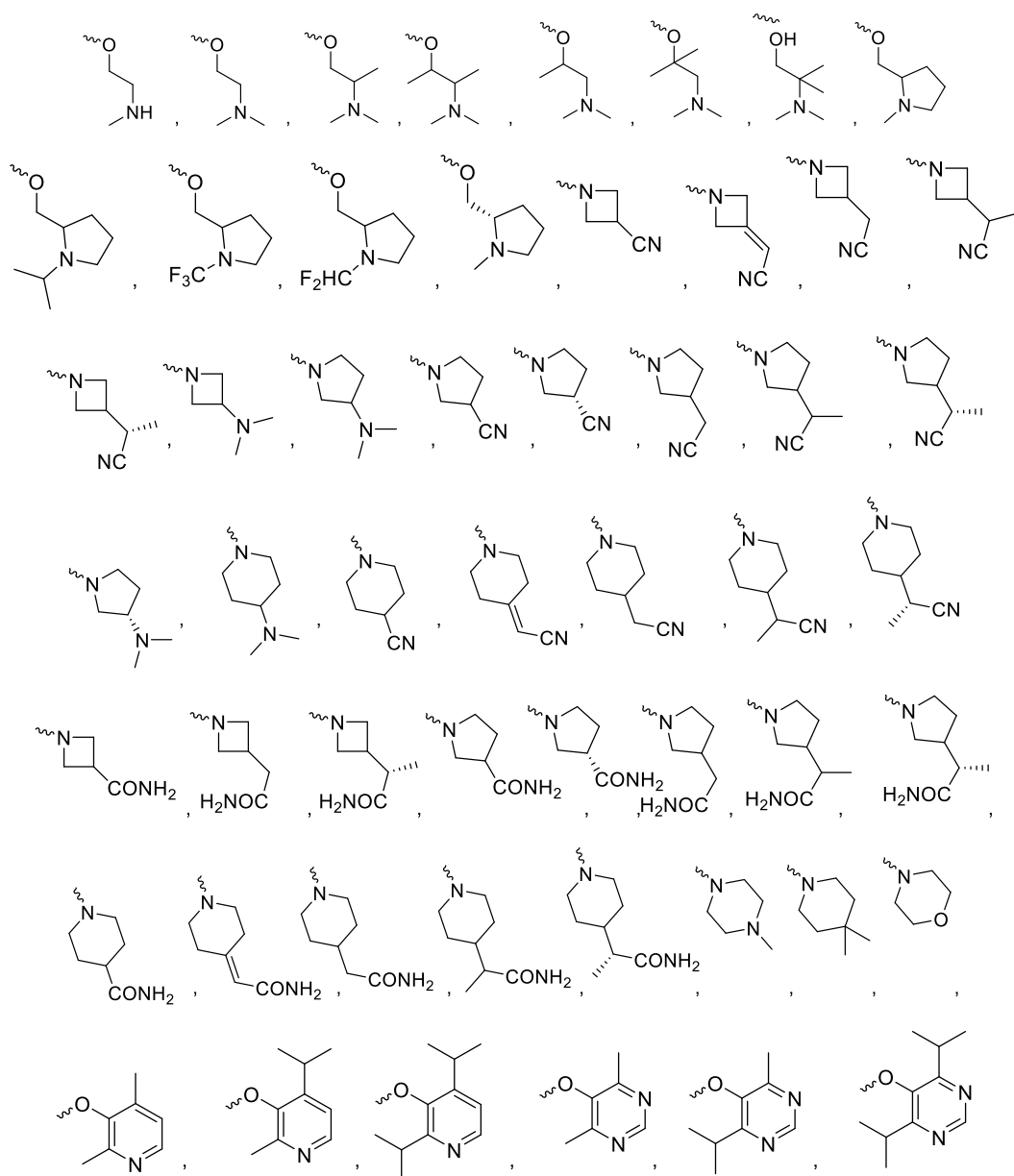
Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde R^1 es $-NR^bR^c$

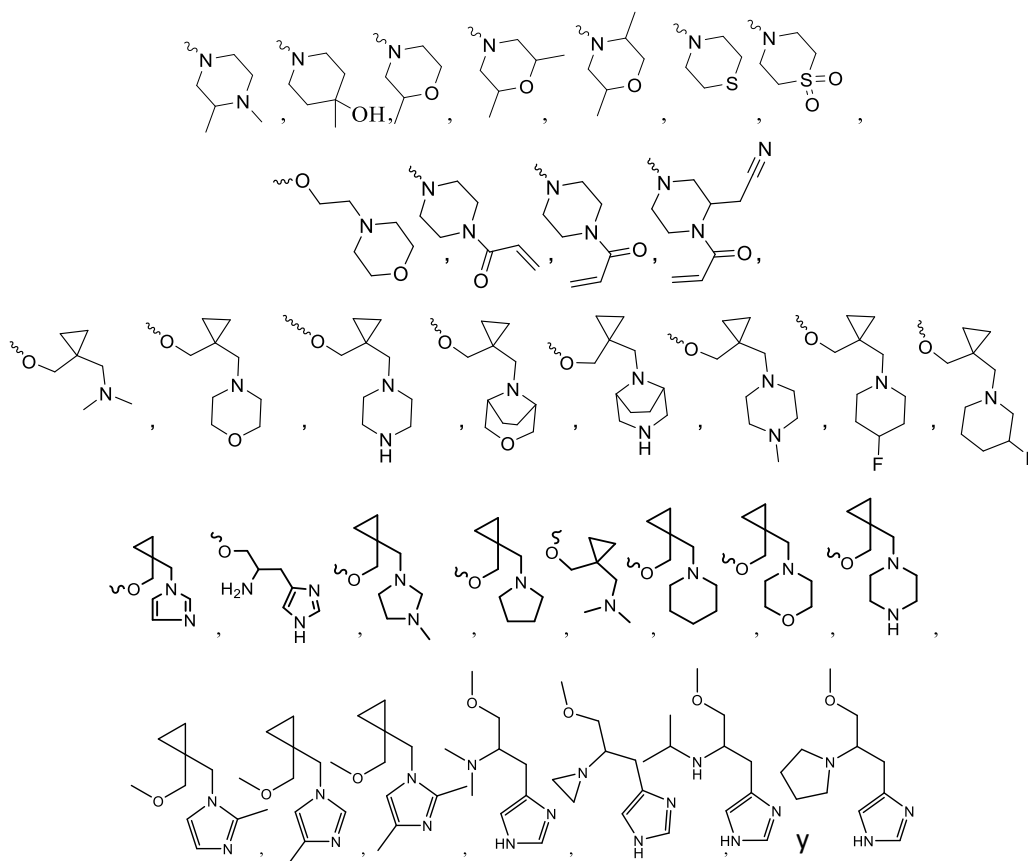
Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde R^1 se selecciona independientemente de alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido,

heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde R^1 se selecciona independientemente de alquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde R^1 se selecciona independientemente de





Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde R^a es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde dos R^a unidos al mismo átomo de carbono forman un grupo C=O (Oxo).

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-II), en donde A_1 es

- (i) ausente o es $-CR^bR^c-$; en donde cada uno de R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido y/o
- (ii) ausente o es $-CR^bR^c-$; en donde R^b es independientemente metilo o etilo y R^c es hidrógeno y/o
- (iii) ausente o es $-CR^bR^c-$; en donde R^b es hidrógeno y R^c es hidrógeno y/o
- (iv) ausente o $-CH_2$ o $-(C=O)$ y/o cualquiera de sus combinaciones.

A_2 es

- (i) ausente o es $-CR^bR^c-$; en donde cada uno de R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido; y/o
- (ii) ausente o es $-CR^bR^c-$; en donde R^b es independientemente metilo o etilo y R^c es hidrógeno y/o
- (iii) ausencia y/o cualquiera de sus combinaciones;

Cy¹ se selecciona de

- (i) un grupo cíclico seleccionado de heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido y/o
- (ii) un grupo cíclico seleccionado de arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido y/o sus combinaciones

Cy² se selecciona de

- (i) grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heterocicilalquilo sustituido o no sustituido y/o
- (ii) grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente además con el grupo E y/o sus combinaciones;

R es ciano (CN); y

R¹ se selecciona de

- (i) hidrógeno, halógeno, OR^b, S-R^b, -S(=O)_pR^b-, -C(=O)-R^b, -NR^bR^c, -CO-NR^bR^c- y -NR^b-CO-R^c; y/o
- (ii) -O-R^b y/o
- (iii) -NR^bR^c y/o
- (iv) alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido y/o
- (v) alquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido y/o sus combinaciones.

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-1I), en donde

R en cada aparición se selecciona independientemente de CN (Ciano), COOH, CONH₂, SO₃H, C(=O)OR^b, -C(=O)R^b, -C(=S)R^b, -C(=O)NR^bR^c, -C(=O)ONR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^bC(=O)NR^bR^c, -NR^bS(=O)R^c, -NR^bS(=O)₂R^c, -NR^b-OR^c, =N-NR^bR^c, -NR^bC(=O)OR^c, -NR^bC(=O)R^c, -NR^bC(=S)R^c, -NR^bC(=S)NR^bR^c, -SONR^bR^c, -SO₂NR^bR^c, -OR^b, -OR^bC(=O)NR^bR^c, -OR^bC(=O)OR^c, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^bR^c,

$-R^bNR^cC(=O)R^b$, $-R^bOR^c$, $-R^bC(=O)OR^c$, $-R^bC(=O)NR^bR^c$, $-R^bC(=O)R^c$, $-R^bOC(=O)R^c$, $-SR^b$, $-SOR^c$, $-SO_2R^b$, $-CR^bR^cC(=O)R^b$ o $-CR^bR^cC(=S)R^z$.

A₁ está ausente o es alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido;

A₂ está ausente o es alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido

Cy¹ se selecciona de arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

Cy² se selecciona de heterociclilo sustituido o no sustituido, que se sustituye opcionalmente con E.

E es un grupo capaz de formar un enlace covalente o un "Electrófilo" o "resto electrófilo" capaz de formar un enlace covalente.

R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, cicloalquinalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, $C(=O)OR^b$, $-C(=O)R^b$, $-C(=S)R^b$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-C(=O)ONR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(=O)NR^bR^c$, $-NR^bS(=O)R^c$, $-NR^bS(=O)_2R^c$, $-NR^b-OR^c$, $=N-NR^bR^c$, $-NR^bC(=O)OR^c$, $-NR^bC(=O)R^c$, $-NR^bC(=S)R^c$, $-NR^bC(=S)NR^bR^c$, $-SONR^bR^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-OR^b$, $-OR^bC(=O)NR^bR^c$, $-OR^bC(=O)OR^c$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^bR^c$, $-R^bNR^cC(=O)R^b$, $-R^bOR^c$, $-R^bC(=O)OR^c$, $-R^bC(=O)NR^bR^c$, $-R^bC(=O)R^c$, $-R^bOC(=O)R^c$, $-SR^b$, $-SOR^c$, $-SO_2R^b$, $-CR^bR^cC(=O)R^b$ o $-CR^bR^cC(=S)R^z$.

R^a en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, $C(=O)OR^b$, $-C(=O)R^b$, $-C(=S)R^b$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-C(=O)ONR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^b-OR^c$, $-NR^bC(=O)NR^bR^c$, $-NR^bS(=O)R^c$, $-NR^bS(=O)_2R^c$, $-NR^b-OR^c$, $=N-NR^bR^c$, $-NR^bC(=O)OR^c$, $-NR^bC(=O)R^c$, $-NR^bC(=S)R^c$, $-NR^bC(=S)NR^bR^c$, $-SONR^bR^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-OR^b$, $-OR^bC(=O)NR^bR^c$, $-OR^bC(=O)OR^c$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^bR^c$, $-R^bNR^cC(=O)R^b$, $-R^bOR^c$, $-R^bC(=O)OR^c$, $-R^bC(=O)NR^bR^c$, $-R^bC(=O)R^c$, $-R^bOC(=O)R^c$, $-SR^b$, $-SOR^c$, $-SO_2R^b$, $-CR^bR^cC(=O)R^b$ o $-CR^bR^cC(=S)R^z$ o dos cualesquiera de R^a pueden unirse para formar un anillo de 3-6 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente

heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a o S o ; dos cualesquiera de R^a unidos al mismo átomo de carbono pueden unirse para formar un Oxo (C=O), Imino (=NR^b) , C=S(O)_p, o anillo de 3-6 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x o S.

cada aparición de R^b y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterociclicilalquilo sustituido, o amino sustituido o no sustituido, o dos cualesquiera de R^x y R^y cuando se unen a un átomo común pueden unirse para formar (i) un anillo de 3-14 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x o S, o (ii) un grupo oxo (=O), tio(=S) o imino(=NR^x);

cada aparición de R^x y R^z se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, -OR^a, -COOR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=Z)-R^a, grupo alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

Z se selecciona de O o S; y

cada aparición de p es independientemente 0,1 o 2.

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-1I), en donde

A₁ está ausente o es alquilo sustituido o no sustituido;

Cy¹ se selecciona de un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclicilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

Cy² se selecciona del grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido que se sustituye opcionalmente por E.

E es un grupo capaz de formar un enlace covalente o un "Electrófilo" o "resto electrófilo" capaz de formar un enlace covalente;

R en cada aparición se selecciona independientemente de CN (Ciano), COOH, CONH₂, SO₃H, C(=O)OR^b, -C(=O)R^b, -C(=S)R^b, -C(=O)NR^bR^c, -C(=O)ONR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^bC(=O)NR^bR^c, -NR^bS(=O)R^c, -NR^bS(=O)₂R^c, -NR^b-OR^c, =N-NR^bR^c, -NR^bC(=O)OR^c, -NR^bC(=O)R^c, -NR^bC(=S)R^c, -NR^bC(=S)NR^bR^c, -SONR^bR^c, -SO₂NR^bR^c, -OR^b, -OR^bC(=O)NR^bR^c, -OR^bC(=O)OR^c, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^bR^c, -R^bNR^cC(=O)R^b, -R^bOR^c, -R^bC(=O)OR^c, -R^bC(=O)NR^bR^c, -R^bC(=O)R^c, -R^bOC(=O)R^c, -SR^b, -SOR^c, -SO₂R^b, -CR^bR^cC(=O)R^b o -CR^bR^cC(=S)R^z.

R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, C(=O)OR^b, -C(=O)R^b, -C(=S)R^b, -C(=O)NR^bR^c, -C(=O)ONR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^bC(=O)NR^bR^c, -NR^bS(=O)R^c, -NR^bS(=O)₂R^c, -NR^b-OR^c, =N-NR^bR^c, -NR^bC(=O)OR^c, -NR^bC(=O)R^c, -NR^bC(=S)R^c, -NR^bC(=S)NR^bR^c, -SONR^bR^c, -SO₂NR^bR^c, -OR^b, -OR^bC(=O)NR^bR^c, -OR^bC(=O)OR^c, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^bR^c, -R^bNR^cC(=O)R^b, -R^bOR^c, -R^bC(=O)OR^c, -R^bC(=O)NR^bR^c, -R^bC(=O)R^c, -R^bOC(=O)R^c, -SR^b, -SOR^c, -SO₂R^b, -CR^bR^cC(=O)R^b o -CR^bR^cC(=S)R^z;

R^a en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, -C(=O)OR^b, -C(=O)R^b, -C(=S)R^b, -C(=O)NR^bR^c, -C(=O)ONR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^b-OR^c, -NR^bC(=O)NR^bR^c, -NR^bS(=O)R^c, -NR^bS(=O)₂R^c, -NR^b-OR^c, =N-NR^bR^c, -

$\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{S})\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{SONR}^b\text{R}^c$, $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OR}^b$, $-\text{OR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{R}^b\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{R}^b\text{OR}^c$, $-\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{R}^b\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{SR}^b$, $-\text{SOR}^c$, $-\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{CR}^b\text{R}^c\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ o $-\text{CR}^b\text{R}^c\text{C}(=\text{S})\text{R}^z$ o dos cualesquiera de R^a pueden unirse para formar un anillo de 3-6 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a o S o ; dos cualesquiera de R^a unidos al mismo átomo de carbono pueden unirse para formar un Oxo ($\text{C}=\text{O}$), Imino ($=\text{NR}^b$), $\text{C}=\text{S}(\text{O})_p$, o anillo de 3-6 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x o S;

cada aparición de R^b y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterociclicilalquilo sustituido, o amino sustituido o no sustituido, o dos cualesquiera de R^x y R^y cuando se unen a un átomo común pueden unirse para formar (i) un anillo de 3-14 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x o S, o (ii) un grupo oxo ($=\text{O}$), tio($=\text{S}$) o imino($=\text{NR}^x$);

cada aparición de R^x y R^z se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, $-\text{OR}^a$, $-\text{COOR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_q\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(=\text{Z})\text{R}^a$, grupo alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

Z se selecciona de O o S; y

cada aparición de p es independientemente 0,1 o 2.

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-1I), en donde

Cy^1 se selecciona de arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

A₁ está ausente o se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido o no sustituido, -(CR^bR^c)_p-, -O-, -S-, -S(=O)_p-, -C(=O)-, -NR^x-, -CO-NR^x- y -NR^x-CO-.

Cy² se selecciona del grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido que se sustituye opcionalmente por E.

E es un grupo capaz de formar un enlace covalente o un “Electrófilo” o “resto electrófilo capaz de formar un enlace covalente.

R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, C(=O)OR^b, -C(=O)R^b, -C(=S)R^b, -C(=O)NR^bR^c, -C(=O)ONR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^bC(=O)NR^bR^c, -NR^bS(=O)R^c, -NR^bS(=O)₂R^c, -NR^b-OR^c, =N-NR^bR^c, -NR^bC(=O)OR^c, -NR^bC(=O)R^c, -NR^bC(=S)R^c, -NR^bC(=S)NR^bR^c, -SONR^bR^c, -SO₂NR^bR^c, -OR^b, -OR^bC(=O)NR^bR^c, -OR^bC(=O)OR^c, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^bR^c, -R^bNR^cC(=O)R^b, -R^bOR^c, -R^bC(=O)OR^c, -R^bC(=O)NR^bR^c, -R^bC(=O)R^c, -R^bOC(=O)R^c, -SR^b, -SOR^c, -SO₂R^b, -CR^bR^cC(=O)R^b o -CR^bR^cC(=S)R^z.

R^a en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, -C(=O)OR^b, -C(=O)R^b, -C(=S)R^b, -C(=O)NR^bR^c, -C(=O)ONR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^b-OR^c, -NR^bC(=O)NR^bR^c, -NR^bS(=O)R^c, -NR^bS(=O)₂R^c, -NR^b-OR^c, =N-NR^bR^c, -NR^bC(=O)OR^c, -NR^bC(=O)R^c, -NR^bC(=S)R^c, -NR^bC(=S)NR^bR^c, -SONR^bR^c, -SO₂NR^bR^c, -OR^b, -OR^bC(=O)NR^bR^c, -OR^bC(=O)OR^c, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^bR^c,

$-R^bNR^cC(=O)R^b$, $-R^bOR^c$, $-R^bC(=O)OR^c$, $-R^bC(=O)NR^bR^c$, $-R^bC(=O)R^c$, $-R^bOC(=O)R^c$, $-SR^b$, $-SOR^c$, $-SO_2R^b$, $-CR^bR^cC(=O)R^b$ o $-CR^bR^cC(=S)R^z$ o dos cualesquiera de R^a pueden unirse para formar un anillo de 3-6 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a o S o ; dos cualesquiera de R^a unidos al mismo átomo de carbono pueden unirse para formar un Oxo ($C=O$), Imino ($=NR^b$), $C=S(O)_p$, o anillo de 3-6 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x o S.

cada aparición de R^b y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocicilalquilo sustituido, o amino sustituido o no sustituido, o dos cualesquiera de R^x y R^y cuando se unen a un átomo común pueden unirse para formar (i) un anillo de 3-14 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x o S, o (ii) un grupo oxo ($=O$), tio($=S$) o imino($=NR^x$);

cada aparición de R^x y R^z se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-S(=O)q-R^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=Z)-R^a$, grupo alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

Z se selecciona de O o S; y

cada aparición de p es independientemente 0,1 o 2.

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-1I), en donde

Cy^2 es heterociclilo sustituido o no sustituido, que se sustituye opcionalmente por E;

E es un grupo capaz de formar un enlace covalente o un "Electrófilo" o "resto electrófilo" capaz de formar un enlace covalente.

A₁ está ausente o se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido o no sustituido, -(CR^bR^c)_p-, -O-, -S-, -S(=O)_p-, -C(=O)-, -NR^x-, -CO-NR^x- y -NR^x-CO-.

Cy¹ se selecciona de un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, C(=O)OR^b, -C(=O)R^b, -C(=S)R^b, -C(=O)NR^bR^c, -C(=O)ONR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^bC(=O)NR^bR^c, -NR^bS(=O)R^c, -NR^bS(=O)₂R^c, -NR^b-OR^c, =N-NR^bR^c, -NR^bC(=O)OR^c, -NR^bC(=O)R^c, -NR^bC(=S)R^c, -NR^bC(=S)NR^bR^c, -SONR^bR^c, -SO₂NR^bR^c, -OR^b, -OR^bC(=O)NR^bR^c, -OR^bC(=O)OR^c, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^bR^c, -R^bNR^cC(=O)R^b, -R^bOR^c, -R^bC(=O)OR^c, -R^bC(=O)NR^bR^c, -R^bC(=O)R^c, -R^bOC(=O)R^c, -SR^b, -SOR^c, -SO₂R^b, -CR^bR^cC(=O)R^b o -CR^bR^cC(=S)R^z.

R^a en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, -C(=O)OR^b, -C(=O)R^b, -C(=S)R^b, -C(=O)NR^bR^c, -C(=O)ONR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^b-OR^c, -NR^bC(=O)NR^bR^c, -NR^bS(=O)R^c, -NR^bS(=O)₂R^c, -NR^b-OR^c, =N-NR^bR^c, -NR^bC(=O)OR^c, -NR^bC(=O)R^c, -NR^bC(=S)R^c, -NR^bC(=S)NR^bR^c, -SONR^bR^c, -SO₂NR^bR^c, -OR^b, -OR^bC(=O)NR^bR^c, -OR^bC(=O)OR^c, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^bR^c, -R^bNR^cC(=O)R^b, -R^bOR^c, -R^bC(=O)OR^c, -R^bC(=O)NR^bR^c, -R^bC(=O)R^c, -R^bOC(=O)R^c, -SR^b, -SOR^c, -SO₂R^b, -CR^bR^cC(=O)R^b o -CR^bR^cC(=S)R^z o dos cualesquiera de R^a pueden unirse para formar un anillo de 3-6 miembros saturado

o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a o S o ; dos cualesquiera de R^a unidos al mismo átomo de carbono pueden unirse para formar un Oxo ($\text{C}=\text{O}$), Imino ($=\text{NR}^b$), $\text{C}=\text{S}(\text{O})_p$, o anillo de 3-6 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x o S.

cada aparición de R^b y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocicliclalquilo sustituido, o amino sustituido o no sustituido, o dos cualesquiera de R^x y R^y cuando se unen a un átomo común pueden unirse para formar (i) un anillo de 3-14 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x o S, o (ii) un grupo oxo ($=\text{O}$), tio($=\text{S}$) o imino($=\text{NR}^x$);

cada aparición de R^x y R^z se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, $-\text{OR}^a$, $-\text{COOR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_q-\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(=\text{Z})-\text{R}^a$, grupo alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

Z se selecciona de O o S; y

cada aparición de p es independientemente 0, 1 o 2.

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A), (A-I) o (A-1I), en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-\text{NR}^b\text{R}^c$ o $-\text{OR}^b$;

A_1 está ausente o se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-4} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-4} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_{3-10} sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}^b\text{R}^c)_p-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})_p-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}^x-$, $-\text{CO}-\text{NR}^x-$ y $-\text{NR}^x-\text{CO}-$.

Cy¹ se selecciona de un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

Cy² se selecciona del grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido que se sustituye opcionalmente por E.

E es un grupo capaz de formar un enlace covalente o un “Electrófilo” o “resto electrófilo capaz de formar un enlace covalente.

R^a en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, -C(=O)OR^b, -C(=O)R^b, -C(=S)R^b, -C(=O)NR^bR^c, -C(=O)ONR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^b-OR^c, -NR^bC(=O)NR^bR^c, -NR^bS(=O)R^c, -NR^bS(=O)₂R^c, -NR^b-OR^c, =N-NR^bR^c, -NR^bC(=O)OR^c, -NR^bC(=O)R^c, -NR^bC(=S)R^c, -NR^bC(=S)NR^bR^c, -SONR^bR^c, -SO₂NR^bR^c, -OR^b, -OR^bC(=O)NR^bR^c, -OR^bC(=O)OR^c, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^bR^c, -R^bNR^cC(=O)R^b, -R^bOR^c, -R^bC(=O)OR^c, -R^bC(=O)NR^bR^c, -R^bC(=O)R^c, -R^bOC(=O)R^c, -SR^b, -SOR^c, -SO₂R^b, -CR^bR^cC(=O)R^b o -CR^bR^cC(=S)R^z o dos cualesquiera de R^a pueden unirse para formar un anillo de 3-6 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a o S o ; dos cualesquiera de R^a unidos al mismo átomo de carbono pueden unirse para formar un Oxo (C=O), Imino (=NR^b), C=S(O)_p, o anillo de 3-6 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x o S.

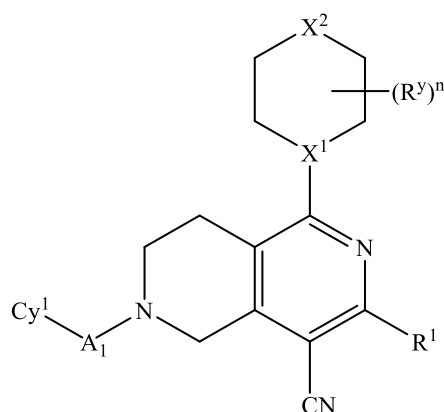
cada aparición de R^b y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o variables de R^b y R^c junto con el nitrógeno al que se unen pueden formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

cada aparición de R^x y R^z se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-S(=O)_q-R^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=Z)-R^a$, grupo alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

Z se selecciona de O o S; y

cada aparición de p es independientemente 0, 1 o 2.

En otra modalidad de la invención, los compuestos de naftiridina sustituidos representados por la fórmula estructural (A-III)



(A-III)

o un tautómero de este, isótopo de este, profármaco de este, N-óxido de este, un éster farmacéuticamente aceptable de este, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, en donde

A_1 está ausente o es alquilo sustituido o no sustituido;

Cy^1 se selecciona de arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, $-NR^bR^c$ o $-OR^b$;

cada aparición de R^b y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o variables de R^b y R^c junto con el nitrógeno al que se unen pueden formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

X^1 es C o N;

X^2 se selecciona de $-N-E$ o CH_2-E , O o S;

E es un grupo capaz de formar un enlace covalente o un “Electrófilo” o “resto electrófilo” capaz de formar un enlace covalente.

R^y se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A-III), en donde A₁ está ausente o es metilo.

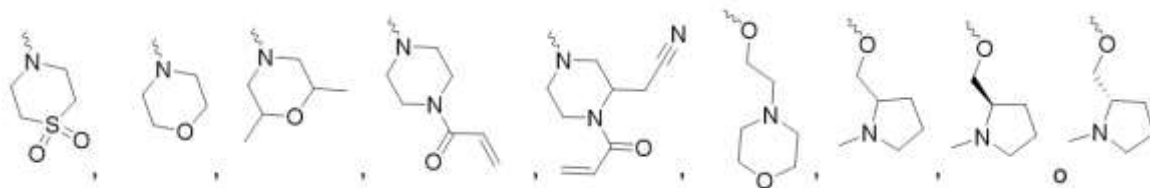
Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A-III), en donde A₁ está ausente

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A-III), en donde Cy¹ se selecciona de arilo sustituido o no sustituido;

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A-III), en donde Cy¹ se selecciona de fenilo o naftaleno, opcionalmente sustituidos con halógeno, hidroxilo o alquilo sustituido o no sustituido;

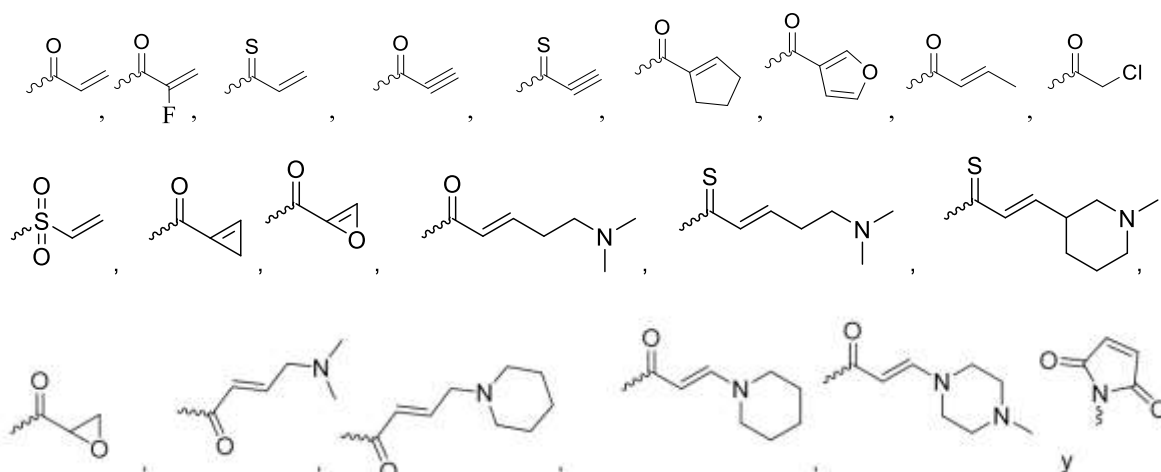
Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A-III), en donde Cy¹ se selecciona de quinolina o quinazolina, sustituida opcionalmente con halógeno, hidroxilo o alquilo sustituido o no sustituido;

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A-III), en donde R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno,

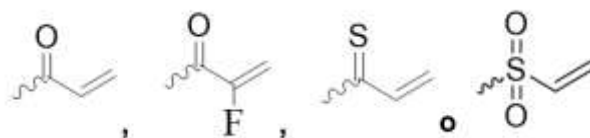


Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A-III), en donde X¹ es N.

Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A-III), en donde X² se selecciona de -N-E o CH₂-E u O, en donde E se selecciona de



Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A-III), en donde X² se selecciona de -N-E o CH₂-E u O, en donde E se selecciona de

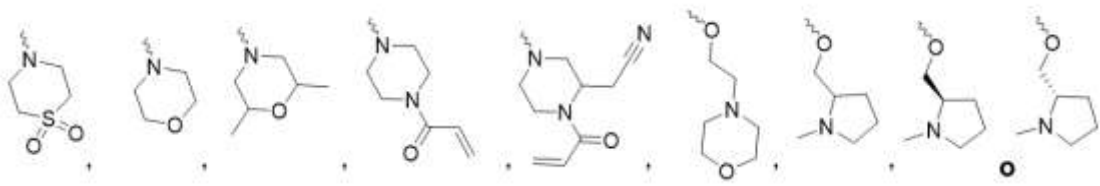


Se prefieren además compuestos que tienen la fórmula (A-III), en donde

A₁ está ausente o es metilo;

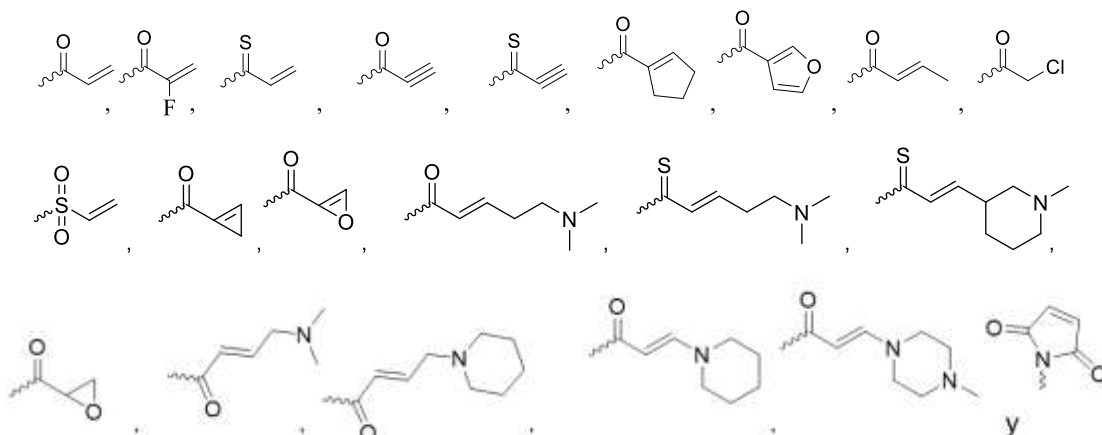
Cy¹ se selecciona de arilo sustituido o no sustituido;

R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno,



X¹ es N; y

X² se selecciona de -N-E o CH₂-E u O, en donde E se selecciona de



Los compuestos representativos no limitantes de la presente invención son como se enumeran en la presente descripción más abajo y sales farmacéuticamente aceptables de estos. La presente invención no debe interpretarse como limitada a estos compuestos.

1. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-(1,1-dioxidotiormolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
2. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-morfolino-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
3. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-(2-morfolinoetoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
4. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(2-orfolinoetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;

5. 3-(4-acriloilpiperazin-1-il)-1-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
6. 3-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-(2,6-dimetilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
7. 3-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-1-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
8. (S)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
9. (S)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(3-hidroxinaftalen-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
10. (S)-1-(4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(quinazolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
11. (S)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(vinilsulfonil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
12. 6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-(4-(2-fluoroacriloil)-3-metilpiperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo.
13. 1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
14. 1-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
15. 1-((R)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
16. 1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
17. 1-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
18. 1-((R)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
19. 1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(3-hidroxinaftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
20. 1-(3-(cianometil)-4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
21. (S)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(isoquinolin-4-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;

22. (S)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(quinolin-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
23. 1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
24. 1-((R)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo ;
25. 1-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo ;
26. 6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-(3-(cianometil)-4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
27. 6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-((S)-3-(cianometil)-4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
28. 6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-((R)-3-(cianometil)-4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo ;
29. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
30. N-(1-(6-bencil-3-cloro-4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperidin-4-il)acrilamida;
31. N-(1-(6-bencil-4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperidin-4-il)acrilamida ;
32. 1,3-bis(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
33. acrilato de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-ilo ;
34. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-morfolino-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
35. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
36. 1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-bencil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
37. 6-(1-naftoil)-1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
38. (S)-1-(4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;

39. (R)-1-(4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
40. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
41. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
42. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
43. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
44. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-3-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
45. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
46. 1,3-bis(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
47. 1,3-bis(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(benzo[b]tiofen-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
48. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-3-(4-propionilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
49. 3-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-1-(4-propionilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
50. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-morfolino-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
51. 3-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
52. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
53. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
54. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;
55. (S)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoksi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;

56. 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;

57. 1-(4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-3-(4-propionilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Se prefiere además un compuesto seleccionado de

1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo:

1-((R)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo ;

1-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables de este.

Se prefiere además un compuesto

1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables de este.

Se prefiere además un compuesto

1-((R)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables de este.

Se prefiere además un compuesto

1-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables de este.

Se prefiere además un compuesto seleccionado de

6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-(3-(cianometil)-4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo;

6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-((S)-3-(cianometil)-4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo

6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-((R)-3-(cianometil)-4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables de este.

Se prefiere además un compuesto

6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-(3-(cianometil)-4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables de este.

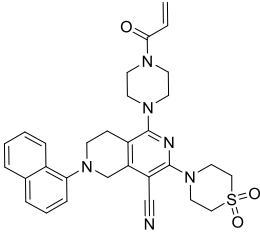
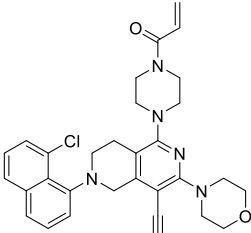
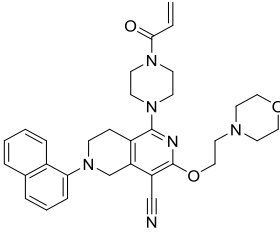
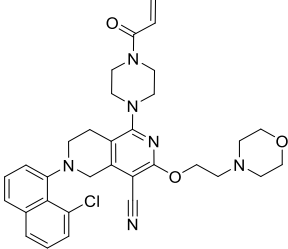
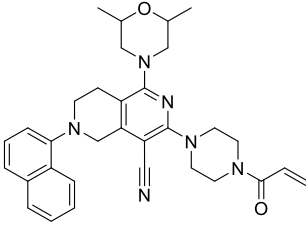
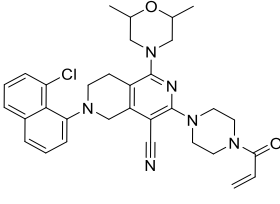
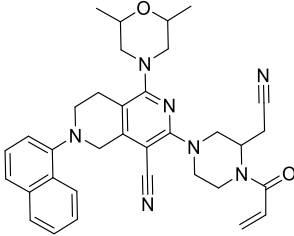
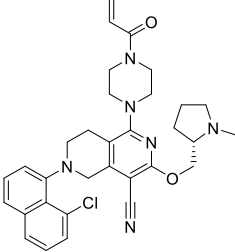
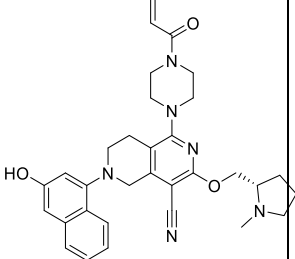
Se prefiere además un compuesto

6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-((S)-3-(cianometil)-4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables de este.

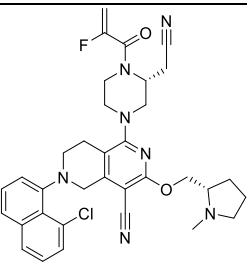
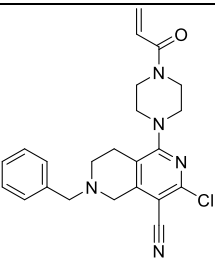
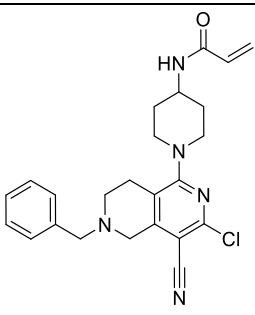
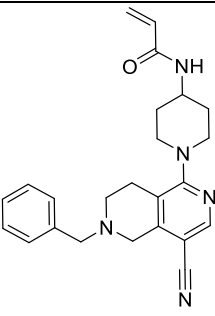
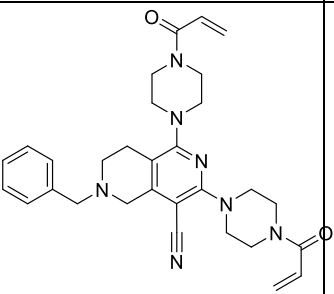
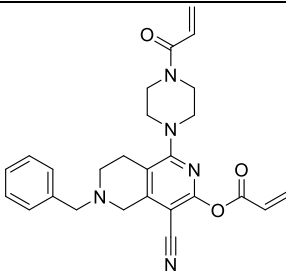
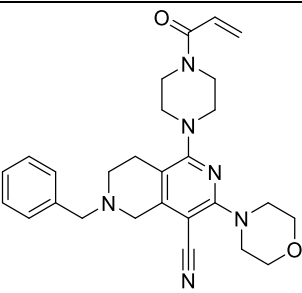
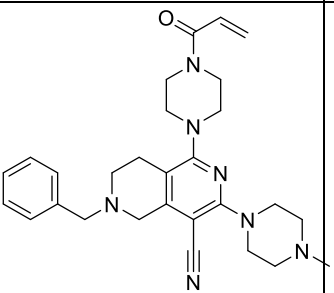
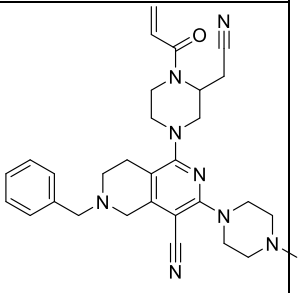
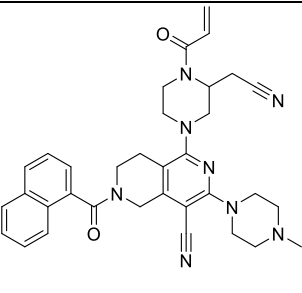
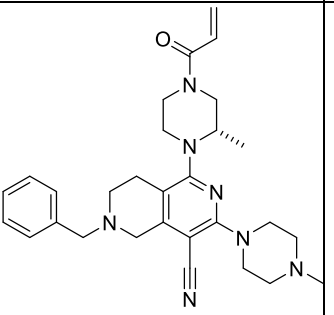
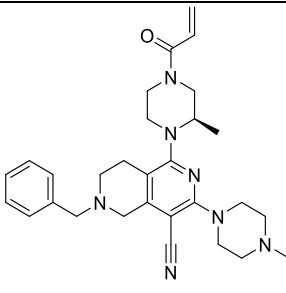
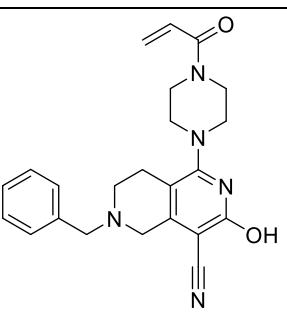
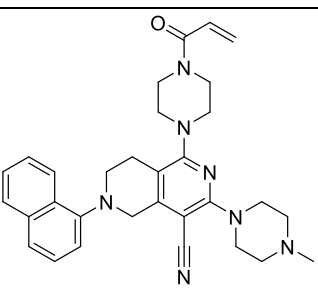
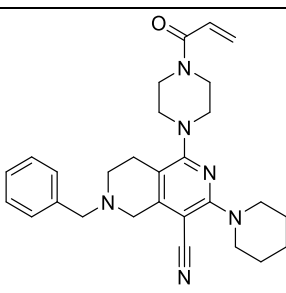
Se prefiere además un compuesto

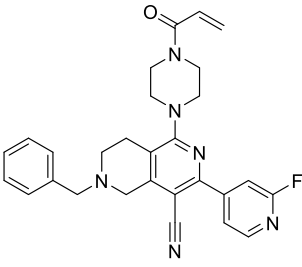
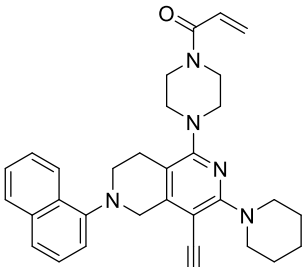
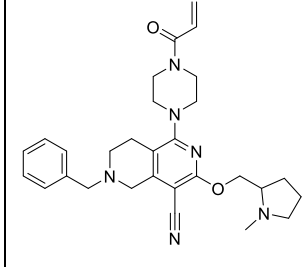
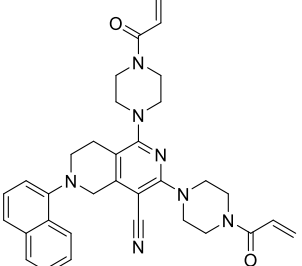
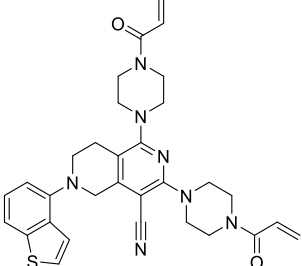
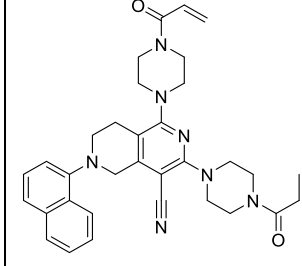
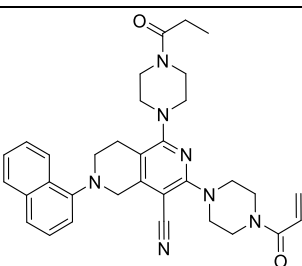
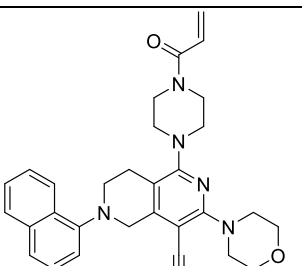
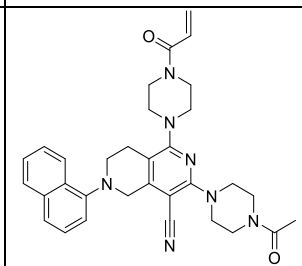
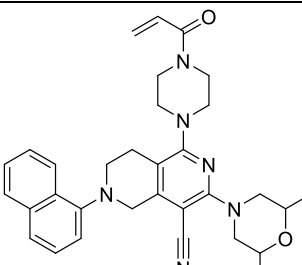
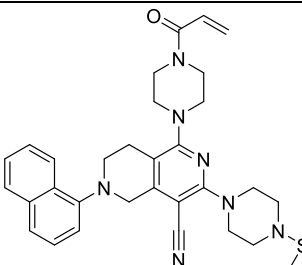
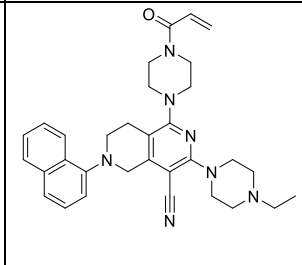
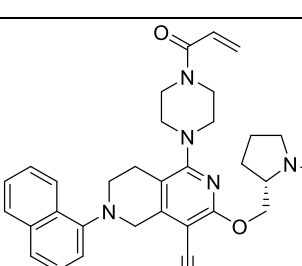
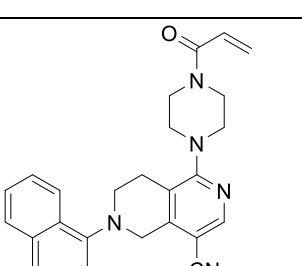
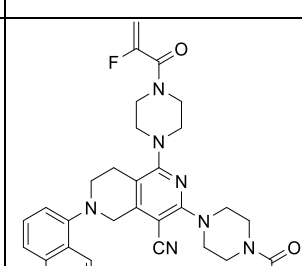
6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-((R)-3-(cianometil)-4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables de este.

Tabla-1

Ejemplos					
Ej.	ilustrativa	Ej.	ilustrativa	Ej.	ilustrativa
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	

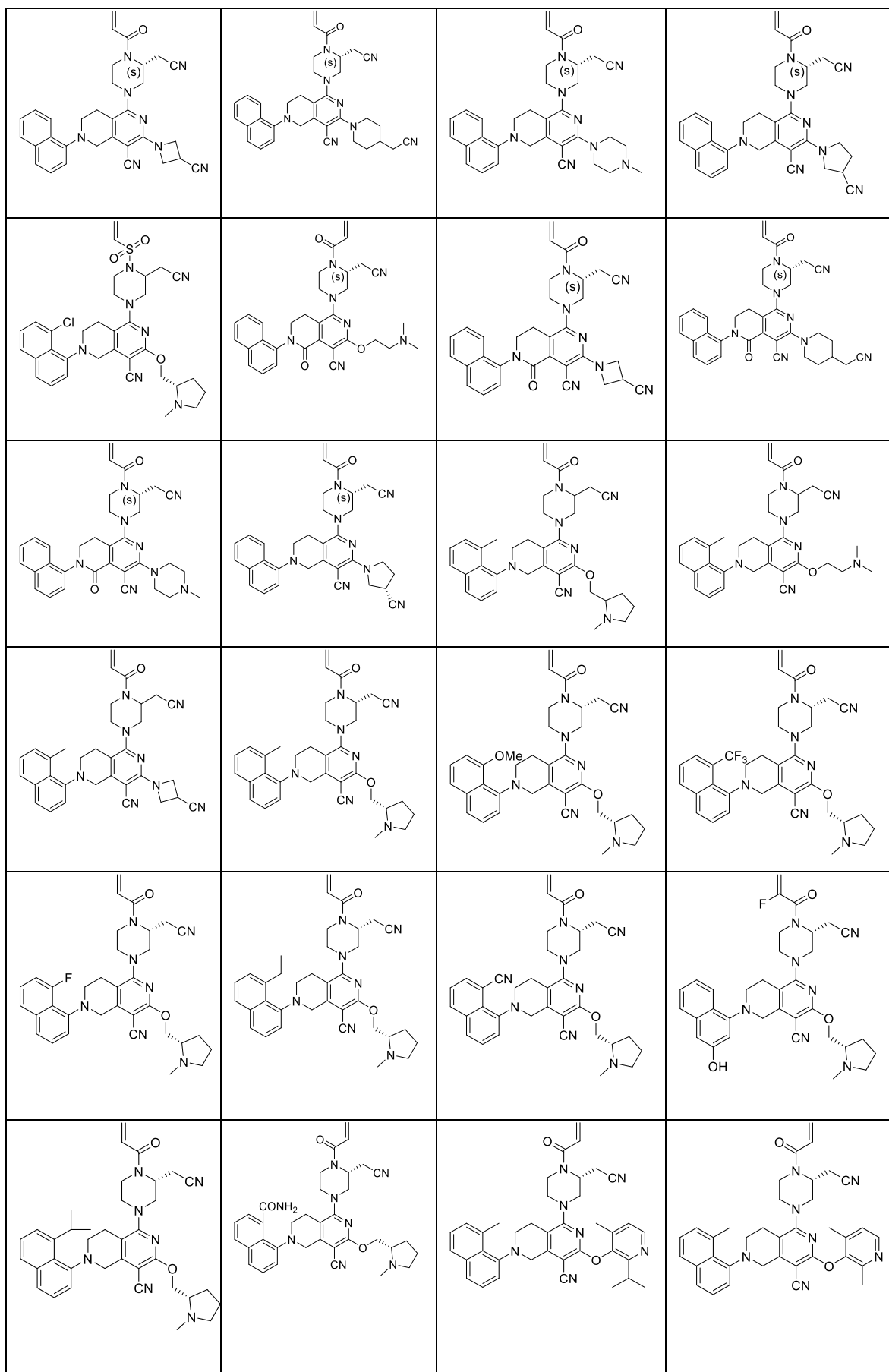
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	

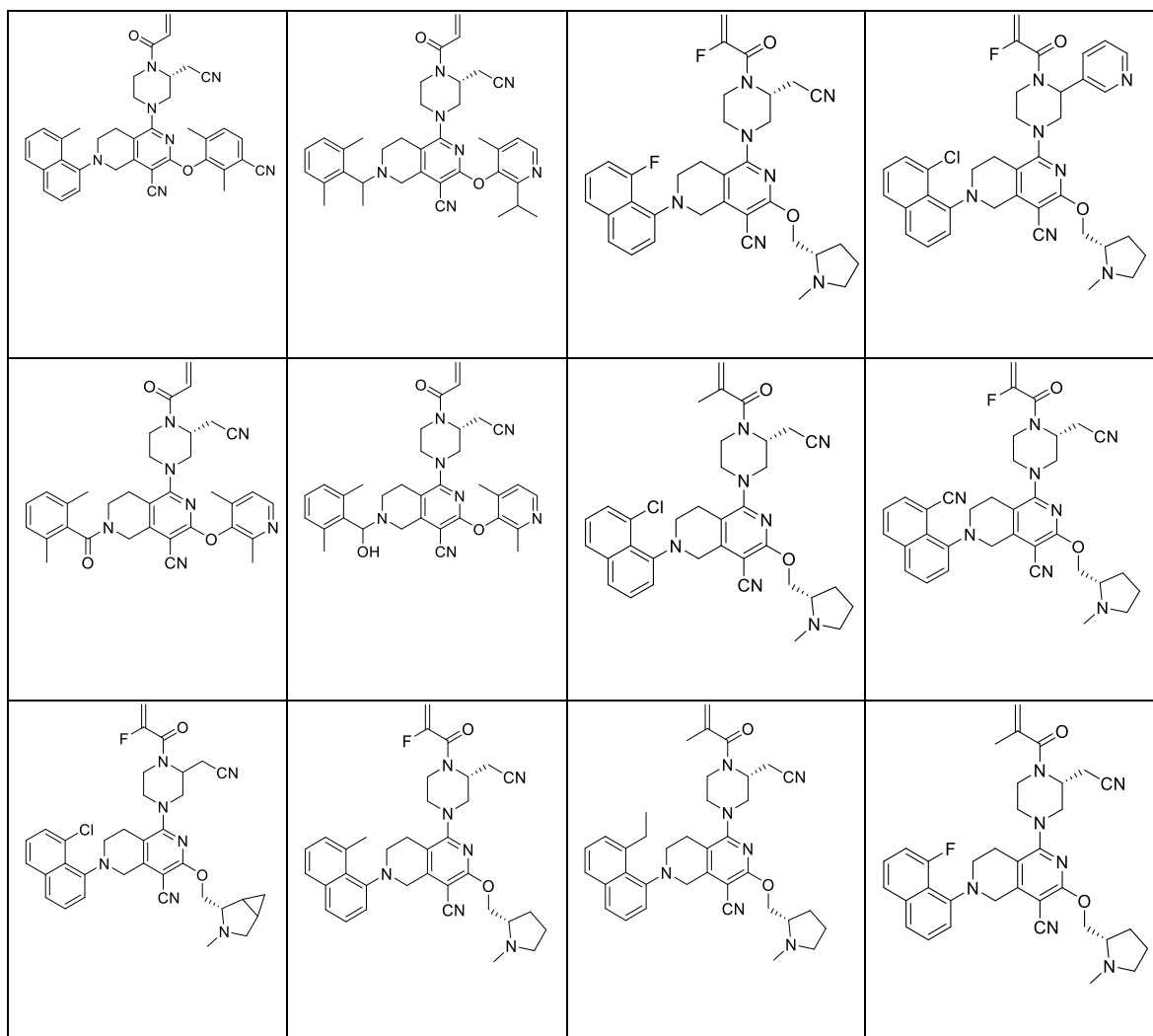
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	

43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	

Los compuestos representativos no limitantes de la presente invención como se enumeran en la presente descripción más abajo, y sales farmacéuticamente aceptables de estos son

Tabla-2





Otra modalidad de la invención es una composición que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Aún otra modalidad de la invención es un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Sin estar ligado a una teoría particular, se proporcionan en la presente descripción los compuestos que pueden modular (por ejemplo, inhibir) uno o más miembros de la familia KRAS, por ejemplo, uno o más mutantes de KRAS. Más específicamente, y sin estar ligado a una teoría particular, se cree que los

compuestos descritos en la presente descripción pueden unirse a KRAS G12C y funcionar como inhibidor covalente de KRAS G12C.

Como tal, en otra modalidad, la invención es un método para tratar un trastorno mediado por KRAS en un sujeto que lo necesita, en particular un trastorno mediado por KRAS G12C que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra modalidad de la invención es el uso de un compuesto de la invención para tratar el cáncer o un trastorno mediado por RAS, en particular el trastorno mediado por KRAS G12C en un sujeto.

Otra modalidad de la invención es el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer o un trastorno mediado por RAS, en particular el trastorno mediado por KRAS G12C en un sujeto.

Los compuestos de la presente invención, y las sales y/o composiciones farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para tratar una variedad de cánceres, tales como cánceres sólidos y, más específicamente, cánceres sólidos con mutación KRASG12.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1A: Gráfico de líneas que representa el efecto del Cpt A en líneas celulares mutantes para KRASG12C en un ensayo de viabilidad celular 2D.

Figura 1B: Gráfico de líneas que representa el efecto del Cpt A en líneas celulares mutantes para KRASG12C en un ensayo de viabilidad celular 3D.

Figura 1C: Gráfico de líneas que representa el efecto del Cpt A en líneas celulares eCT26 en un ensayo de viabilidad celular 3D.

Figura 1D: Gráfico de líneas que representa el efecto del Cpt A sobre CO-04-0070 una línea celular derivada del paciente en un ensayo de viabilidad celular 3D.

Figura 1E: Gráfico de líneas que representa la selectividad del Cpt A sobre una línea celular no KRASG12C en un ensayo de viabilidad celular 2D.

Figura 2: Gráfico de líneas que representa el efecto antitumoral del Cpt. A en xenoinjerto NCI-H358

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A continuación se describe una descripción de ejemplos de modalidades de la invención. Definiciones

Los compuestos de esta invención incluyen los descritos generalmente anteriormente, y se ilustran además por las clases, subclases, y especies descritas en la presente descripción. Como se usa en la presente, las siguientes definiciones se aplicarán a menos que se indique de otra forma. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 7 5a Ed. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ta Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido completo se incorpora por la presente como referencia.

A menos que se especifique de cualquier otra manera dentro de esta descripción, la nomenclatura usada en esta descripción generalmente sigue los ejemplos y reglas establecidos en la Nomenclatura de Química Orgánica, Secciones A, B, C, D, E, F y H, Pergamon Press, Oxford, 1979, que se incorpora como referencia en la presente descripción para sus nombres y reglas de estructura química ilustrativa sobre la nomenclatura de estructuras químicas. Opcionalmente, puede generarse un nombre de un compuesto mediante el uso de un programa químico de nomenclatura: ACD/ChemSketch, Version 5.09/Septiembre 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canadá.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (por ejemplo, como se describe en: E. L. Eliel y S. H. Wilen, Stereo-chemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190), y se producen como racematos, mezclas racémicas, y como diastereómeros o enantiómeros individuales, con todos los posibles isómeros y mezclas de estos, incluidos los isómeros ópticos, que se incluyen en la presente invención.

Como se usa en la presente, las siguientes definiciones se aplicarán a menos que se indique de otra forma. Además, muchos de los grupos definidos en la presente descripción pueden sustituirse opcionalmente. El listado de sustituyentes en la

definición es ilustrativo y no debe interpretarse que limita los sustituyentes definidos en otra parte de la descripción.

El término “alquilo”, a menos que se especifique de cualquier otra manera, se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un único enlace, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo). El término “alquilo C₁₋₃” se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que tiene hasta 3 átomos de carbono. El término “alquilo C₁₋₆” se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono. En circunstancias apropiadas, el término “alquilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo como se mencionó anteriormente que es bivalente.

El término “alquenilo”, a menos que se especifique de cualquier otra manera, se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y que puede ser una cadena lineal o ramificada o ramificada que tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo. El término “alquenilo C₂₋₆” se refiere a un grupo alquenilo como se definió anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono. En circunstancias apropiadas, el término “alquenilo” se refiere a un grupo de hidrocarburo como se mencionó anteriormente que es bivalente.

El término “alquinilo”, a menos que se especifique de cualquier otra manera, se refiere a un radical hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, y que tiene en el intervalo de 2 a hasta 12 átomos de carbono (con radicales que tienen en el intervalo de 2 a hasta 10 átomos de carbono actualmente preferidos) por ejemplo, etinilo, propinilo, y butinilo. El término “alquilo C₂₋₆” se refiere a un grupo alquinilo como se definió anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono. En circunstancias apropiadas, el término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarbilo como se mencionó anteriormente que es bivalente.

El término “alcoxi” a menos que se especifique de cualquier otra manera, indica un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo como se definió anteriormente unido mediante un enlace de oxígeno al resto de la molécula. El término “alcoxi

sustituido” se refiere a un grupo alcoxi donde se sustituye el constituyente alquilo (es decir, -O-(alquilo sustituido). Por ejemplo, “alcoxi” se refiere al grupo -O-alquilo, que incluye de 1 a 8 átomos de carbono de una configuración cíclica lineal, ramificada y sus combinaciones unido a la estructura parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi y ciclohexiloxi. En circunstancias apropiadas, el término “alcoxi” se refiere a un grupo como se mencionó anteriormente que es bivalente.

El término “cicloalquilo”, a menos que se especifique de cualquier otra manera, indica un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático de aproximadamente 3 a 12 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos enlazados y grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro (4,4) no-2-ilo. El término “cicloalquilo C₃₋₆” se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.

El término “cicloalquilalquilo”, a menos que se especifique de cualquier otra manera, se refiere a un radical que contiene anillo cíclico que contiene en el intervalo de aproximadamente 3 a 8 átomos de carbono directamente unidos a un grupo alquilo que a continuación se une a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo, tal como ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentiletilo.

El término “cicloalquenilo”, a menos que se especifique de cualquier otra manera, se refiere a radicales cíclicos que contienen anillos que contienen en el intervalo de aproximadamente 3 a 8 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo y ciclopentenilo. El término “cicloalquenilalquilo” se refiere a un grupo cicloalquenilo directamente unido a un grupo alquilo que a continuación se une a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo.

El término “arilo”, a menos que se especifique de cualquier otra manera, se refiere a radicales aromáticos que tienen en el intervalo de 6 a 20 átomos de carbono tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.

El término “arilalquilo”, a menos que se especifique de cualquier otra manera, se refiere a un grupo arilo como se definió anteriormente directamente unido a un grupo alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, -CH₂C₆H₅ y -C₂H₅C₆H₅.

El término “anillo heterocíclico”, a menos que se especifique de cualquier otra manera, se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los propósitos de esta invención, el radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo mono, bi-, tri- o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionado, puenteado o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico pueden oxidarse opcionalmente a varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente. El radical de anillo heterocíclico puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

El término “heterociclilo”, a menos que se especifique de cualquier otra manera, se refiere a un radical de anillo heterocíclico como se definió anteriormente. El radical de anillo heterociclilo puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

El término “heterociclilalquilo”, a menos que se especifique de cualquier otra manera, se refiere a un radical de anillo heterocíclico como se definió anteriormente unido directamente a un grupo alquilo. El radical heterociclilalquilo puede unirse a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo. Ejemplos de tales radicales heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

El término “heteroarilo”, a menos que se especifique de cualquier otra manera, se refiere a un anillo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S como átomos de anillo. El heteroarilo puede ser un sistema de anillo mono-, bi- o tricíclico. Ejemplos de tales radicales “anillo heterocíclico” o “heteroarilo” incluyen, pero no se limitan a, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, carbazolilo, quinolilo, isoquinolilo, azetidino, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo,

carbazolilo, cinnolinilo, dioxolanilo, indolizinilo, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazolo, tetrahidroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, piridazinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolino, tiamorfolinil sulfona, dioxafosfolanilo, oxadiazolilo, cromanilo e isocromanilo. El radical de anillo heteroarilo puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono. El término “heteroarilo sustituido” también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido (-O-), tales como N-óxidos de piridinilo.

El término “heteroarilalquilo”, a menos que se especifique de cualquier otra manera, se refiere a un radical de anillo heteroarilo como se definió anteriormente unido directamente a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede unirse a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo.

El término “anillo cíclico” se refiere a un anillo cíclico que contiene de 3 a 10 átomos de carbono.

El término “sustituido” a menos que se especifique de cualquier otra manera, se refiere a la sustitución con cualquiera o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterociclicilalquilo sustituido, guanidina sustituida o no sustituida, $-\text{COOR}^x$, $-\text{C(O)R}^x$, $-\text{C(S)R}^x$, $-\text{C(O)NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C(O)ONR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N(R}^x\text{)SOR}^y$, $-\text{N(R}^x\text{)SO}_2\text{R}^y$, $-(=\text{N-N(R}^x\text{)R}^y)$, $-\text{NR}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(O)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y$, -

$\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ -, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$ -, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{R}^x\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$ y $-\text{ONO}_2$, en donde R^x , R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores puede ser hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterociclilalquilo sustituido, o dos cualesquiera de R^x , R^y y R^z pueden unirse para formar un anillo de 3-10 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x (por ejemplo, R^x puede ser hidrógeno o alquilo C_{1-6}) o S. La sustitución o las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de un compuesto estable o químicamente factible. El término estable como se usa en la presente se refiere a los compuestos o la estructura que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y preferentemente su recuperación, purificación e incorporación en una composición farmacéutica. Los sustituyentes en los grupos "sustituidos" mencionados anteriormente no pueden sustituirse más. Por ejemplo, cuando el sustituyente en "alquilo sustituido" es "arilo sustituido", el sustituyente en "arilo sustituido" no puede ser "alquenilo sustituido". El término "halo", "haluro" o, alternativamente, "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalquinilo" y "haloalcoxi" incluyen estructuras de alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi que se sustituyen con uno o más grupos halo o con sus combinaciones. Por ejemplo, los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo es flúor.

El término "grupo de protección" o "PG" se refiere a un sustituyente que se emplea para bloquear o proteger una funcionalidad particular. Otros grupos funcionales en el compuesto pueden permanecer reactivos. Por ejemplo, un

"grupo de protección de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos de protección de amino adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, trifluoroacetilo, terc-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo de protección de hidroxil" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxil que bloquea o protege la funcionalidad de hidroxil. Los grupos de protección de hidroxil adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo y sililo. Un "grupo de protección de carboxil" se refiere a un sustituyente del grupo carboxil que bloquea o protege la funcionalidad de carboxil. Los grupos de protección de carboxil adecuados incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo y nitroetilo. Para una descripción general de los grupos de protección y su uso, ver T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Algunos de los compuestos descritos en la presente descripción contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas y métodos pretenden incluir todos estos isómeros posibles, que incluyen mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los ejemplos no limitantes de mezclas intermedias incluyen una mezcla de isómeros en una relación de 10:90, 13:87, 17:83, 20:80 o 22:78. Los isómeros ópticamente activos (R) y (S) pueden prepararse mediante el uso de sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante el uso de técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en la presente descripción contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z.

El término "tautómeros" se refiere a compuestos, que se caracterizan por una interconversión relativamente fácil de formas isoméricas en equilibrio. Estos isómeros pretenden estar cubiertos por esta invención. Los "tautómeros" son isómeros estructuralmente distintos que se interconvierten mediante tautomerización. "Tautomerización" es una forma de isomerización e incluye

tautomerización prototrópica o de desplazamiento de protón, que se considera un subconjunto de química ácido-base. "Tautomerización prototrópica" o "tautomerización con desplazamiento de protón" implica la migración de un protón acompañado de cambios en el orden de enlace, frecuentemente el intercambio de un enlace único con un doble enlace adyacente. Cuando es posible la tautomerización (por ejemplo, en solución), puede alcanzarse un equilibrio químico de tautómeros. Un ejemplo de tautomerización es la tautomerización de ceto-enol. Un ejemplo específico de tautomerización de ceto-enol es la interconversión de tautómeros de pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización de fenol-ceto. Un ejemplo específico de tautomerización de fenol-ceto es la interconversión de tautómeros de piridin-4-ol y piridin-4(1H)-ona.

A menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras representadas en la presente descripción también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros Z y E de doble enlace, e isómeros Z y E conformacionales. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos únicos así como también las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique de cualquier otra manera, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

Adicionalmente, a menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras representadas en la presente descripción también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos producidos por el reemplazo de un hidrógeno con deuterio o tritio, o de un carbono con un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, en el caso de la variable R, el alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o el -O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) pueden deuterarse adecuadamente (por ejemplo, $-\text{CD}_3$, $-\text{OCD}_3$).

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivas o no, se abarcan dentro del alcance de la presente invención.

El término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de una molécula individual que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye isómeros de imagen especular (enantiómeros), isómeros geométricos (cis/trans) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereómeros).

"Electrófilo" o "resto electrofílico" es cualquier resto capaz de reaccionar con un nucleófilo (por ejemplo, un resto que tiene un par único de electrones, una carga negativa, una carga negativa parcial y/o un exceso de electrones, por ejemplo un grupo $-\text{SH}$). Los electrófilos típicamente son deficientes en electrones o comprenden átomos que son deficientes en electrones. En ciertas modalidades, un electrófilo contiene una carga positiva o carga positiva parcial, tiene una estructura en resonancia que contiene una carga positiva o carga positiva parcial o es un resto en el que la deslocalización o polarización de electrones da como resultado uno o más átomos que contienen una carga positiva o carga positiva parcial. En algunas modalidades, los electrófilos comprenden dobles enlaces conjugados, por ejemplo, un compuesto carbonilo α,β -insaturado o tiocarbonilo α,β -insaturado.

Un "grupo o átomo saliente" (Lg o Ig) es cualquier grupo o átomo que, bajo las condiciones de reacción, se escindiría del material de partida, promoviendo así la reacción en un sitio específico. Ejemplos adecuados de tales grupos a menos que se especifique de cualquier otra manera son átomos de halógeno y grupos mesiloxi, p-nitrobencenosulfoniloxi y tosiloxi.

"Profármaco" pretende indicar un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de estructura (A), (A-I), (A-II) y (A-III)). Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, un profármaco está inactivo cuando se administra a un sujeto,

pero se convierte in vivo en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. El compuesto profármaco frecuentemente ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (ver, por ejemplo, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam). Se proporciona un análisis de los profármacos en Higuchi, T., y otros, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, El diseño de profármacos se analiza generalmente en Hardma, y otros (Eds.), *Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9a ed., págs. 11-16 (1996), todos los cuales se incorporan en su totalidad como referencia en la presente descripción. El término "profármaco" también pretende incluir cualquier portador unido covalentemente, que libera el compuesto activo in vivo cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describe en la presente descripción, se preparan típicamente modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en manipulación rutinaria o in vivo, al compuesto activo original. Los profármacos incluyen compuestos en donde un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, acetato, formato y derivados de benzoato de un grupo hidroxifuncional, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional de amina en el compuesto activo y similares.

En algunas modalidades, los profármacos incluyen compuestos de estructura (A), (A-I), (A-II) y (A-III) que tienen un sustituyente de fosfato, fosfoalcoxi, éster o éster borónico. Sin estar ligado a la teoría, se cree que tales sustituyentes se convierten en un grupo hidroxilo en condiciones fisiológicas. En consecuencia, las modalidades incluyen cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, en donde un grupo hidroxilo se ha reemplazado con un grupo fosfato, fosfoalcoxi, éster o éster borónico, por ejemplo un grupo fosfato o fosfoalcoxi. Por ejemplo, en algunas modalidades un grupo hidroxilo en el resto R^1 se reemplaza

con un grupo fosfato, fosfoalcoxi, éster o éster borónico, por ejemplo un grupo fosfato o alcoxi fosfato.

El término "éster" se refiere a un compuesto, que se forma mediante la reacción entre un ácido y un alcohol con eliminación de agua. Un éster puede representarse por la fórmula general RCOOR'.

Estos profármacos y ésteres están destinados a estar cubiertos dentro del alcance de esta invención.

Adicionalmente, la presente invención también incluye los compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente, por ejemplo, el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C .

Cuando en la presente descripción se usan intervalos para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y modalidades específicas en las mismas.

El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o un intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y por lo tanto el número o intervalo numérico puede variar de, por ejemplo, entre 1 % y 15 % del número o intervalo numérico indicado.

El término "que comprende" (y términos relacionados tales como "comprenden" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") incluye aquellas modalidades, por ejemplo, una modalidad de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similares, que "consisten en" o "consisten esencialmente en" las características descritas.

Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en todas partes; las abreviaturas usadas en la presente descripción tienen su significado convencional dentro de las técnicas química y biológica.

El término "proliferación celular" se refiere a un fenómeno mediante el cual el número de células ha cambiado como resultado de la división. Este término también abarca el crecimiento celular mediante el cual la morfología celular ha cambiado (por ejemplo, aumentado de tamaño) consistente con una señal proliferativa.

El término "coadministración", "administrado en combinación con", y sus equivalentes gramaticales, como se usa en la presente descripción, abarca la administración de dos o más agentes a un animal de manera que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el animal al mismo tiempo. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas, o la administración en una composición en la que están presentes ambos agentes.

El término "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto descrito en la presente descripción que es suficiente para efectuar la aplicación prevista que incluye pero no se limita al tratamiento de la enfermedad, como se define a continuación. La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar en dependencia de la aplicación prevista (*in vitro* o *in vivo*), o el sujeto y la afección de la enfermedad que se trata, por ejemplo, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la afección de la enfermedad, la forma de administración y similares, que puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. El término también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta particular en las células diana, por ejemplo, reducción de la adhesión plaquetaria y/o migración celular. La dosis específica variará en dependencia de los compuestos particulares elegidos, el régimen de dosificación a seguir, si se administra en combinación con otros compuestos, el momento de la administración, el tejido al que se administra y el sistema de suministro físico en el que se transporta. En una modalidad, la cantidad de compuesto administrado varía de aproximadamente 0,1 mg a 5 g, de aproximadamente 1 mg a 2,0 g, de aproximadamente 100 mg a 1,5 g, de aproximadamente 200 mg a 1,5 g, de aproximadamente 400 mg a 1,5 g, y de aproximadamente 400 mg a 1,0 g.

Como se usa en la presente, "tratamiento", "que trata" o "que mejora" se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen pero no se limitan a un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende erradicación o mejora del trastorno subyacente que se trata. Además, también se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente aún puede verse afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio

profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad. Estos términos se usan indistintamente.

Un "efecto terapéutico", como ese término se usa en la presente descripción, abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se describió anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retardar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retardar o eliminar la aparición de síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o invertir la progresión de una enfermedad o afección, o cualquiera de sus combinaciones.

Como se usa en la presente, una cantidad de un compuesto efectivo para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad del compuesto que es efectiva, después de la administración de dosis única o múltiple a un sujeto o una célula, en el curado, alivio, mejoría o mejora de uno o más síntomas de un trastorno.

Como se usa en la presente, una cantidad de un compuesto efectivo para prevenir un trastorno, o una "cantidad profilácticamente efectiva" del compuesto se refiere a una cantidad efectiva, después de la administración de dosis única o múltiple al sujeto, para prevenir o retardar la aparición o recurrencia de un trastorno o uno o más síntomas del trastorno.

Como se usa en la presente, el término "sujeto" o "paciente" pretende incluir animales humanos y no humanos. Los sujetos humanos ilustrativos incluyen un paciente humano que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente descripción o un sujeto normal. El término "animales no humanos" de la invención incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domesticados y/o de utilidad agrícola, por ejemplo, ovejas, vacas, cerdos, etc., y animales de compañía (perro, gato, caballo, etc.).

Los métodos descritos en la presente descripción pueden ser útiles tanto en aplicaciones terapéuticas humanas como en aplicaciones génicas (por ejemplo, perros, gatos, vacas, ovejas, cerdos, caballos, cabras, pollos, pavos, patos y gansos).

En algunas modalidades, el paciente es un mamífero, y en algunas modalidades, el paciente es humano.

"Terapia de radiación" significa exponer a un paciente, mediante el uso de métodos y composiciones de rutina conocidos por el profesional, a emisores de radiación tales como radionúclidos emisores de partículas alfa (por ejemplo, radionúclidos de actinio y de torio), emisores de radiación de transferencia de energía lineal (LET) baja (es decir, emisores beta), emisores de electrones de conversión (por ejemplo, estroncio-89 y samario- 153-EDTMP), o radiación de alta energía, que incluye sin limitación rayos X, rayos gamma y neutrones.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, pero sin limitarse a, todos y cada uno de ellos, un solvente no tóxico, dispersante, excipiente, adyuvante, rellenos, sales, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes humectantes, matrices de liberación controlada, colorantes/saborizantes, portadoras, tampones, estabilizantes, solubilizantes u otro material y sus combinaciones que se mezclan con el ingrediente activo para permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación capaz de administrarse a un paciente. Un ejemplo de tal portador es aceite farmacéuticamente aceptable usado típicamente para la administración parenteral. Los portadores farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica.

Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la invención pueden seleccionarse por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como también los métodos establecidos más abajo. En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. A menos que se indique de otra forma, un "grupo sustituido opcionalmente" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo y, cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Alternativamente, un "grupo sustituido opcionalmente" puede no sustituirse.

Las combinaciones de sustituyentes previstos por esta invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. Si un sustituyente se sustituye por más de un

grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden estar en el mismo átomo de carbono o en diferentes átomos de carbono, siempre que resulte una estructura estable. El término "estable", como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertas modalidades, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en la presente descripción.

Como se usa en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y otros, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, cuyas enseñanzas relevantes se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen sales derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados que son compatibles con el tratamiento de pacientes.

Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleado, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato,

pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

En algunas modalidades, los ácidos inorgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a estos, sales de ácido clorhídrico, bromhídrico, azufre y fosfórico y de metal ácido tales como monohidrógeno ortofosfato de sodio y sulfato de hidrógeno de potasio. Los ácidos orgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen los ácidos mono, di y tricarboxílicos. Ilustrativos de tales ácidos son, por ejemplo, ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2 fenoxibenzoico, ácido p-toluenosulfónico y otros ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido 2-hidroxietanosulfónico. Pueden formarse las sales monoácidas o diácidas, o pueden existir tales sales en una forma hidratada, solvatada o sustancialmente anhidra. En general, las sales de adición de ácido de estos compuestos son más solubles en agua y diversos solventes orgánicos hidrófilos, y generalmente demuestran puntos de fusión más altos en comparación con sus formas de base libre.

En algunas modalidades, las sales de adición de ácido de los compuestos de Fórmula A se forman más adecuadamente a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables, e incluyen, por ejemplo, las formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos clorhídricos, sulfúricos o fosfóricos y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético o fumárico.

Pueden usarse otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, oxalatos, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III) para uso en laboratorio, o para la conversión posterior a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. También se incluyen dentro del alcance de la invención sales de adición de bases (tales como sales de sodio, potasio y amonio), solvatos e hidratos de compuestos de la invención. La conversión de una sal de compuesto dada en una sal de compuesto deseada se logra mediante la aplicación de técnicas estándar, bien conocidas por un experto en la técnica.

Un “agente antineoplásico”, “agente antitumoral” o “agente quimioterapéutico” se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de una afección neoplásica. Una

clase de agentes antineoplásicos comprende agentes quimioterapéuticos. “Quimioterapia” significa la administración de uno o más fármacos quimioterapéuticos y/u otros agentes a un paciente con cáncer mediante diversos métodos, que incluyen intravenoso, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutáneo, transdérmico, bucal o por inhalación o en forma de un supositorio. El término “proliferación celular” se refiere a un fenómeno por el cual el número de células ha cambiado como resultado de la división. Este término también abarca el crecimiento celular mediante el cual la morfología celular ha cambiado (por ejemplo, ha aumentado de tamaño) consistente con una señal proliferativa

El término “inhibición selectiva” o “inhibe selectivamente” se refiere a un agente biológicamente activo se refiere a la capacidad del agente de reducir preferentemente la actividad de señalización en la diana en comparación con la actividad de señalización fuera de la diana, mediante interacción directa o indirecta con la diana

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento de circunstancias descrito subsecuentemente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, “arilo sustituido opcionalmente” significa que el radical arilo puede o no sustituirse y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución

Una “composición farmacéutica” se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Tal medio incluye todos los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables de este

Cuando se introducen elementos descritos en la presente descripción, los artículos “un”, “una/uno”, “el” y “dicho” pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos “que comprende”, “que tiene” y “que incluye” pretenden ser de extremo abierto y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

Por ejemplo, en la presente descripción se proporcionan métodos para tratar varios cánceres en mamíferos (incluidos humanos y no humanos), que comprenden administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la

invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Tales cánceres incluyen neoplasias hematológicas (leucemias, linfomas, mielomas, síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos) y tumores sólidos (carcinomas tales como de boca, vesícula biliar, próstata, mama, pulmón, colon, páncreas, renales, ovario así como también tejidos blandos y osteosarcomas, y tumores estromales).

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente invención. La composición farmacéutica puede incluir uno o más ingredientes activos adicionales como se describe en la presente descripción. La composición farmacéutica puede administrarse para cualquiera de los trastornos descritos en la presente descripción.

Las composiciones farmacéuticas objeto se formulan típicamente para proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención como el ingrediente activo. Cuando se desee, las composiciones farmacéuticas contienen un compuesto de la presente invención como el ingrediente activo y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes sólidos inertes y rellenos, diluyentes, que incluyen solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos, potenciadores de la penetración, solubilizantes y adyuvantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse solas o en combinación con uno o más de otros agentes, que también se administran típicamente en forma de composiciones farmacéuticas. Cuando se desee, los compuestos objeto y otro(s) agente(s) pueden mezclarse en una preparación o ambos componentes pueden formularse en preparaciones separadas para usarlas en combinación por separado o al mismo tiempo.

Los métodos incluyen la administración de un compuesto de la presente invención por sí mismo, o en combinación como se describe en la presente descripción, y en cada caso opcionalmente incluye uno o más diluyentes, rellenos, sales, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes humectantes, matrices de liberación controlada, colorantes/saborizantes, portadores, excipientes, tampones, estabilizantes, solubilizantes y sus combinaciones.

Las preparaciones de varias composiciones farmacéuticas se conocen en la técnica, por ejemplo, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William

G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999), todas las cuales se incorporan como referencia en la presente descripción en su totalidad.

Los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción, tal como vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (que incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o por infusión), administración tópica (por ejemplo, aplicación transdérmica), administración rectal, mediante suministro local por sonda o endoprótesis vascular o mediante inhalación. Los compuestos también pueden administrarse por vía intraadiposa o intratecal.

Las composiciones pueden administrarse en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, o pueden estar en polvo seco, tal como forma liofilizada. Las composiciones farmacéuticas pueden envasarse en formas convenientes para el suministro, que incluyen, por ejemplo, formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, bolsas, cajetines, gelatinas, papeles, comprimidos, cápsulas, supositorios, comprimidos, píldoras, trucos y tabletas. El tipo de envasado dependerá generalmente de la vía de administración deseada. También se contemplan las formulaciones de liberación sostenida implantables, al igual que las formulaciones transdérmicas.

MÉTODO DE TRATAMIENTO

En aspectos adicionales, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de la invención, de una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de cáncer y/o trastornos neoplásicos.

Un compuesto o composición descrita en la presente descripción puede usarse para tratar un trastorno neoplásico. Un "trastorno neoplásico" es una enfermedad o trastorno caracterizado por células que tienen la capacidad de crecimiento o replicación autónomos, por ejemplo, un estado o afección anormal caracterizado por crecimiento celular proliferativo. Los trastornos neoplásicos ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a: carcinoma, sarcoma, trastornos metastásicos, tumor sólido tal como de boca, vesícula biliar, próstata, mama, pulmón, colon, páncreas, renal, ovario, así como también, tejido blando y osteosarcomas, y tumores estromales para, por ejemplo, tumores derivados de la próstata, cerebro, hueso, colon, páncreas, pulmón, mama, ovario, y de origen hepático, trastornos neoplásicos hematopoyéticos, por ejemplo, leucemias, linfomas, mielomas, mielodisplásico, síndromes mieloproliferativos y otros trastornos de las células plasmáticas malignas, y metástasis. Los cánceres prevalentes incluyen, pero no limitados a: cánceres de mama, próstata, colon, pulmón, hígado y páncreas. El tratamiento con el compuesto puede estar en una cantidad efectiva para mejorar al menos un síntoma del trastorno neoplásico, por ejemplo, proliferación celular reducida, masa tumoral reducida, etc.

Los métodos descritos son útiles en la prevención y el tratamiento del cáncer, que incluyen, por ejemplo, tumores sólidos, tumores de tejidos blandos y metástasis de estos, así como también en síndromes de cáncer familiar tales como síndrome de Li Fraumeni, síndromes de cáncer de mama-ovario familiar (mutaciones de BRCA1 o BRAC2) y otros. Los métodos descritos también son útiles para tratar cánceres no sólidos. Los tumores sólidos ilustrativos incluyen neoplasias malignas (por ejemplo, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas) de los diversos sistemas de órganos, tales como las de pulmón, mama, linfoide, tubo gastrointestinal (por ejemplo, colon) y genitourinario (por ejemplo, tumores renales, uroteliales o testiculares), faringe, próstata y ovario. Los adenocarcinomas ilustrativos incluyen cánceres colorrectales, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, carcinoma de pulmón de células no pequeñas y cáncer del intestino delgado.

Los cánceres ilustrativos, incluyen, pero sin limitarse a, tumores tales como de pulmón, próstata, mama, cerebro, piel, carcinomas de cuello uterino, carcinomas testiculares, etc. Más particularmente, los cánceres que pueden tratarse mediante las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, tipos tumorales tales como astrocítico, mama, cuello uterino, colorrectal, de endometrio,

esófago, gástrico, cabeza y cuello, hepatocelular, laríngeo, pulmón, de boca, ovario, próstata, carcinomas de tiroides y sarcomas. Más específicamente, estos compuestos pueden usarse para tratar: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (célula escamosa, célula pequeña indiferenciada, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomioma); vías genitourinarias: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; vías biliares: carcinoma de vesícula biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, condroma tumoral de células malignas y abundantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninge (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello del útero (carcinoma cervical,

displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario (cistoadenocarcinoma grave, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células granulosa-tecal, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioideo (rabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano (linfoma maligno); Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevo displásico tipo lunares, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y glándulas adrenales: neuroblastoma.

Además, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS en una célula, que comprende poner en contacto la célula en la que se desea la inhibición de la actividad de KRAS con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III), sales farmacéuticamente aceptables de este o composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Además, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS G12C en una célula, que comprende poner en contacto la célula en la que se desea la inhibición de la actividad de KRAS G12C con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III), sales farmacéuticamente aceptables de este o composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, una célula en la que se desea la inhibición de la actividad de KRAS G12C se pone en contacto con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III) para modular negativamente la actividad de KRAS G12C.

Además, puede usarse una cantidad terapéuticamente efectiva de sal farmacéuticamente aceptable o composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III).

Al modular negativamente la actividad de KRAS G12C, los métodos descritos en la presente descripción se diseñan para inhibir la proliferación celular no deseada resultante de la actividad potenciada de KRAS G12C dentro de la célula. Las células pueden ponerse en contacto en una dosis única o dosis múltiples de acuerdo con un régimen de tratamiento particular para efectuar la modulación negativa deseada de KRAS G12C.

Además, se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, que comprenden administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III), sales farmacéuticamente aceptables de este o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto o sales farmacéuticamente aceptables de este.

Las composiciones y métodos proporcionados en la presente descripción pueden usarse para el tratamiento de un cáncer asociado a KRAS en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III), sales farmacéuticamente aceptables de este o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto o sales farmacéuticamente aceptables de este. En una modalidad, el cáncer asociado a KRAS G12C es cáncer de pulmón.

Las composiciones y métodos proporcionados en la presente descripción pueden usarse para el tratamiento de un cáncer asociado a KRAS G12C en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III), sales farmacéuticamente aceptables de este o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto o sales farmacéuticamente aceptables de este. En una modalidad, el cáncer asociado a KRAS G12C es cáncer de pulmón.

Las composiciones y métodos proporcionados en la presente descripción pueden usarse para el tratamiento de una amplia variedad de cánceres que incluyen pero no se limitan a tumores tales como carcinomas de pulmón, próstata, mama, cerebro, piel, cervicales, carcinomas testiculares, etc. Más particularmente, los cánceres que pueden tratarse mediante las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, tipos tumorales tales como astrocítico, mama, cuello uterino, colorrectal, de endometrio, esófago, gástrico, cabeza y cuello, hepatocelular, laríngeo, pulmón, de boca, ovario, próstata, carcinomas de tiroides y sarcomas. Más específicamente, estos compuestos pueden usarse para

tratar: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (célula escamosa, célula pequeña indiferenciada, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); vías genitourinarias: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; vías biliares: carcinoma de vesícula biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, condroma tumoral de células malignas y abundantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninge (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello del útero (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario (cistoadenocarcinoma grave, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células granulosa-tecal, tumores

de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioideo (rabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano (linfoma maligno); Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevo displásico tipo lunares, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y glándulas adrenales: neuroblastoma.

Además, el cáncer es un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un cáncer colorrectal o un cáncer de páncreas.

Además, el cáncer es un cáncer de pulmón o un cáncer de endometrio.

La concentración y la vía de administración al paciente variarán en dependencia del cáncer que se deba tratar. Los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de estos y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y sales también pueden administrarse conjuntamente con otros compuestos antineoplásicos, por ejemplo, quimioterapia, o usarse en combinación con otros tratamientos, tales como en combinación con otros agentes dirigidos o radiación o intervención quirúrgica, ya sea como adyuvante antes de la cirugía o después de la operación.

La invención proporciona además en la presente descripción un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente descripción para su uso en terapia.

La invención proporciona además en la presente descripción un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este como se define en la presente descripción para su uso en el tratamiento del cáncer.

La invención proporciona además en la presente descripción un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en la inhibición de KRAS G12C.

La invención proporciona además en la presente descripción un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este como se define en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a KRAS G12C.

La invención proporciona además en la presente descripción el uso de un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente descripción en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

La invención proporciona además en la presente descripción un uso de un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente descripción en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de KRAS G12C.

La invención proporciona además en la presente descripción el uso de un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a KRAS G12C.

La invención proporciona además en la presente descripción un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, el método comprende (a) determinar que el cáncer se asocia con una mutación KRAS G12C (por ejemplo, un cáncer asociado a KRAS G12C) (por ejemplo, según se determine mediante el uso de una agencia reguladora aprobada, por ejemplo, ensayo o kit aprobado por la FDA); y (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este.

Las metástasis de los cánceres mencionados anteriormente también pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción.

TRATAMIENTOS DE COMBINACIÓN

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra junto con un "segundo" agente terapéutico o tratamiento adicional. La

elección del segundo agente terapéutico puede hacerse a partir de cualquier agente que se usa típicamente en una monoterapia para tratar la enfermedad o afección indicada. Como se usa en la presente, el término "administrados juntos" y términos relacionados se refiere a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con esta invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede administrarse con otro agente terapéutico simultáneamente o secuencialmente en formas de dosificación unitarias separadas o juntas en una forma de dosificación unitaria única. En consecuencia, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria única que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente descripción, un agente terapéutico adicional y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad de la invención, donde un segundo agente terapéutico se administra a un sujeto, la cantidad efectiva del compuesto de esta invención es menor que la cantidad efectiva que sería cuando no se administra el segundo agente terapéutico. En otra modalidad, la cantidad efectiva del segundo agente terapéutico es menor que la cantidad efectiva que sería cuando no se administra el compuesto de esta invención. De esta manera, pueden minimizarse los efectos secundarios no deseados asociados con altas dosis de cualquiera de los agentes. Otras ventajas potenciales (que incluyen sin limitación regímenes de dosificación mejorados y/o costos reducidos del fármaco) serán evidentes para aquellos expertos en la técnica. Los agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosis múltiples, de los compuestos de esta invención. Alternativamente, aquellos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclada junto con los compuestos de esta invención en una única composición.

Los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de estos y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y sales también pueden administrarse conjuntamente con otros compuestos antineoplásicos, por ejemplo, quimioterapia, o usarse en combinación con otros tratamientos, tales como en combinación con otros agentes dirigidos o radiación o intervención quirúrgica, ya sea como adyuvante antes de la cirugía o después de la operación.

Los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de estos y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos que comprenden la etapa de

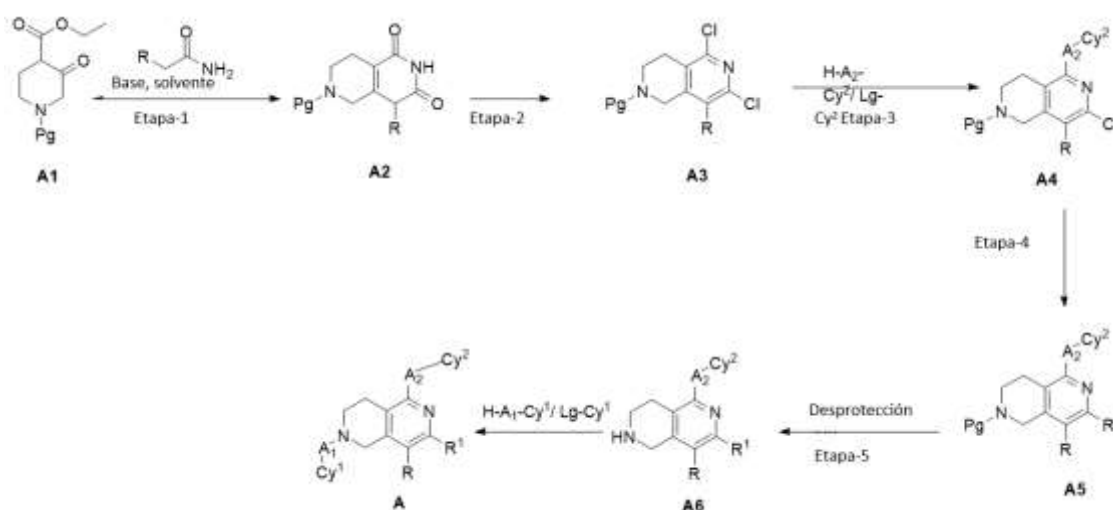
administrar simultánea o secuencialmente a un sujeto que lo necesita al menos otro agente antineoplásico, agente antiinflamatorio, agente inmunosupresor, corticoesteroide, agente antiinflamatorio no esteroideo, antihistamínico, analgésico o una mezcla de estos.

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DEL COMPUESTO DE LA INVENCIÓN

Los presentes compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante el siguiente proceso general. El proceso proporcionado en la presente descripción puede aplicarse de manera similar para sintetizar toda variación posible del compuesto de la invención, y en particular compuestos de fórmulas (A), (A-I), (A-II) y (A-III) como se proporcionó en la presente descripción anteriormente con todas las modificaciones previstas o sin ninguna modificación. A menos que se indique de otra forma, las variables tales como R, R^a, R¹, A₁, A₂, Cy¹, Cy² y E usados aquí en varios intermediarios o compuestos de fórmulas deben construirse para ser las variables definidas en la presente descripción anteriormente en relación con el compuesto de la invención y en particular con el compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III).

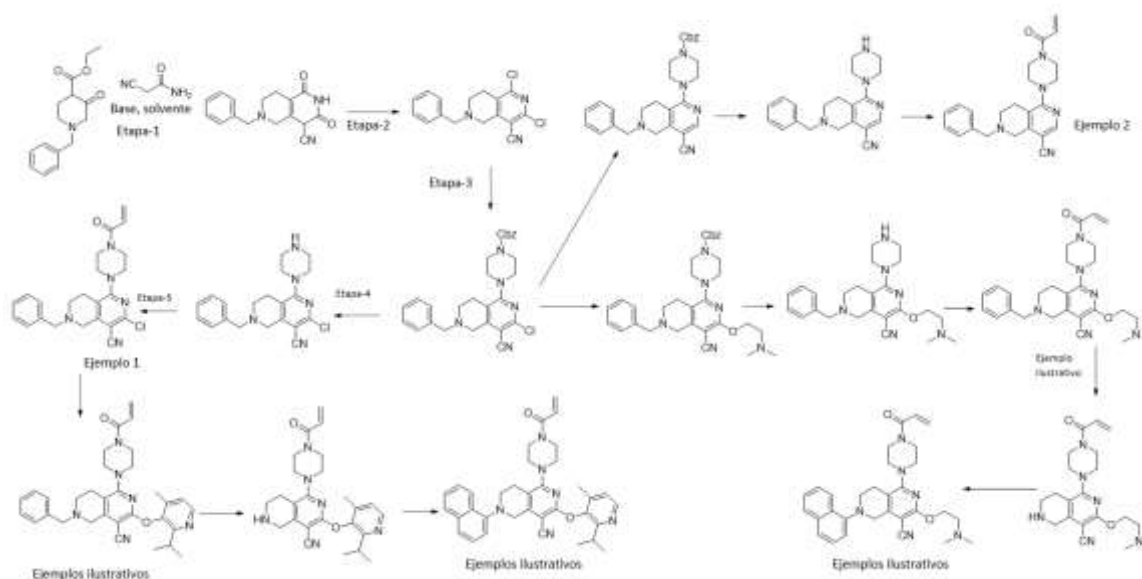
Esquema de síntesis A: Esta representación esquemática del esquema tiene como objetivo proporcionar una posible ruta para la preparación de un compuesto de fórmula (A), (A-I), (A-II) y (A-III).

Esquema A

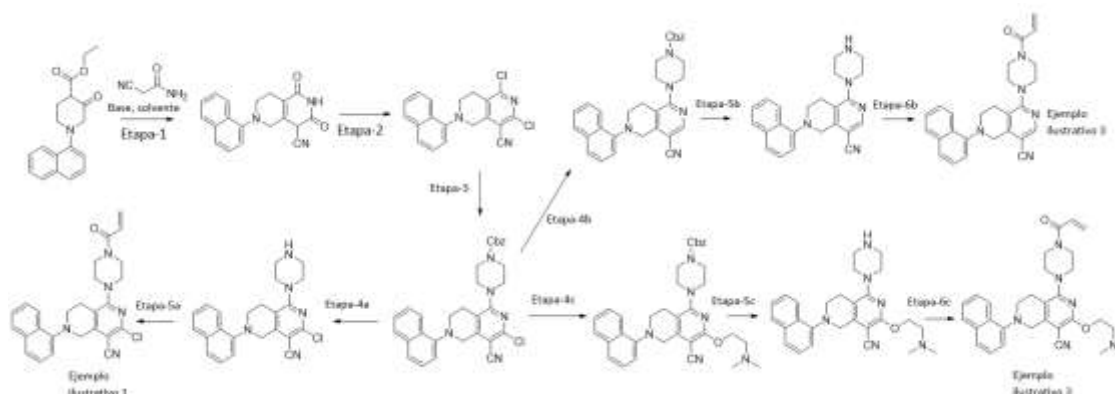


Intermediario de fórmula (A1) en donde Pg es un grupo protector adecuado cuando se hace reaccionar con un intermediario de fórmula $R-CH_2-CONH_2$, mediante el uso de una base o reactivo adecuado para obtener un intermediario

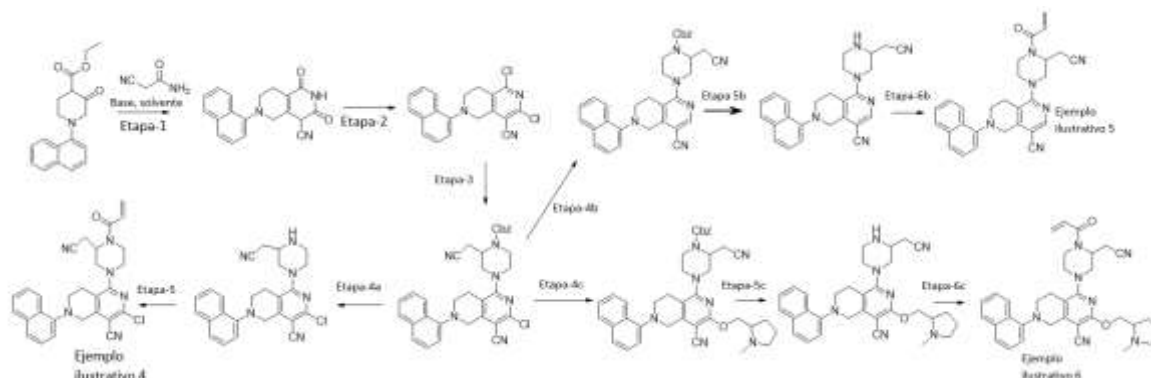
de fórmula (A2). El intermediario de fórmula (A2) a continuación puede someterse a cloración mediante el uso de POCl_3 para obtener un Intermediario de fórmula (A3) que al reaccionar con una fórmula del intermediario f $\text{Lg-A}_2\text{-Cy}^2$ en donde Lg es un buen grupo saliente mediante el uso de una base adecuada para obtener un intermediario de fórmula (A4). El intermediario de fórmula (A4) a su vez puede acoplarse con un intermediario de fórmula Lg-R^1 en donde Lg es un buen grupo saliente, mediante el uso de una base adecuada para obtener un Intermediario de fórmula (A5). Intermediario de fórmula (A5). El intermediario (A5) a continuación puede desprotegerse seguido de un acoplamiento con un grupo $\text{Lg-A}_1\text{-Cy}^1$ en condiciones adecuadas tales como acoplamiento de Bukward u otra N-alquilación o N-arilación adecuada para proporcionar un compuesto deseado de fórmula (A) A. El esquema del Ejemplo 1 proporciona el uso ilustrativo del esquema A como se muestra a continuación



B. El siguiente esquema proporciona aún otro uso ilustrativo del esquema A para preparar un compuesto de la invención



C. El siguiente esquema proporciona aún otro uso ilustrativo del esquema A para preparar un compuesto de la invención



DETALLES EXPERIMENTALES

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican además los compuestos de la presente invención y los métodos para preparar tales compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no se limita de ninguna manera por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un único centro quiral, a menos que se indique de cualquier otra manera, existen como una mezcla racémica. Esas moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique de cualquier otra manera, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros únicos pueden obtenerse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

PARTE-A: PREPARACIÓN DE INTERMEDIARIOS

Intermediario 1: (1-bencil-3-oxopiperidina-4-carboxilato de etilo) En un matraz de reacción, (26 g, 80,00 mmol) de 4-(bencil(2-metoxi-2-oxoetil)amino)butanoato de etilo y (11 g, 160 mmol) de etóxido de sodio se añadieron a 260 ml de tolueno, reflujo de reacción de calentamiento 5 h, monitoreando por TLC hasta que se consumieron todas las materias primas en la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 150 ml de agua, y se extrajo la reacción 2 veces con 250 ml de acetato de etilo, la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una cantidad de solución de salmuera saturada y la fase orgánica se destiló para dar 14 g de compuesto aceitoso. MS (m/z): 262,24 [M+H]⁺.

Intermediario 2: 6-bencil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: En el matraz de 2 cuellos equipado con un agitador mecánico, y un

condensador se colocó el intermediario 1 (14 g, 50,00 mmol) en metanol (105 ml). La cianoacetamida (4,5 g, 50,00 mmol) se añadió seguido de la adición de una solución de hidróxido de potasio en metanol (3,94 g, 50 mmol de KOH en 50 ml de MeOH). La mezcla resultante se agitó y se calentó hasta el reflujo. El producto se empezó a formar como un sólido blanco después de unos minutos. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas y se enfrió a temperatura ambiente durante toda la noche. Se recogió el sólido blanco y se lavó la torta de filtro con metanol (300 ml). El sólido blanco se transfirió a un matraz de cuello único de 1L equipado con un agitador mecánico con la ayuda de agua tibia (250 ml de 55 °C). La mezcla resultante se agitó y se acidificó a pH=6 con ácido acético. Después de 1 hora de agitación, el sólido blanco se recogió, se lavó con agua, se presionó bien con un dique de goma y se secó al aire en una campana durante toda la noche para dar 10 g del compuesto del título. MS (m/z): 282,20 $[M+H]^+$.

Intermediario 3: 6-bencil-1,3-dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Método I: Intermediario 2 (5 g, 10,00 mmol) y oxiclورو de fósforo (20 ml). El recipiente se selló y se calentó a 180 °C durante 4 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (500 ml) y se añadió en un matraz de 3 cuellos de 1L equipado con un agitador mecánico que contenía hielo (aproximadamente 45 g). La mezcla resultante se basificó a pH=9-10 mediante la adición de aproximadamente 50 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio al 20 por ciento. Durante esta adición se añadió más hielo para mantener la temperatura interna por debajo de 30 °C. La mezcla se agitó durante 15 min y a continuación se filtró para eliminar una partícula de tipo gel. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se filtró a través de papel de filtro y se concentró a presión reducida (1,5 g) como un aceite que se solidificó en reposo. MS (m/z): 318,20 $[M+H]^+$.

Método II: Se tomaron el Intermediario 2 (20 g, 0,071 mol, sin sal), cloruro de tetrametilamonio (9,3 g, 0,085 mol) y oxiclورو de fósforo (67 ml, 0,71 mol) en un recipiente sellado de 500 ml y se calentaron a 120 °C durante 8 horas. La reacción se enfrió hasta RT, se abrió lentamente el recipiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en hielo y se agitó durante 30 min. A continuación, la solución saturada de NaOH se añadió lentamente al RM frío y diluido para volverlo alcalino (pH = 8-10) y mantener la temperatura por debajo de 40 °C. Se

formó el sólido de color marrón y se filtró sobre el matraz de filtración y se secó durante 2 horas, obteniendo el Intermediario 3 (14 g). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,36-7,30 (m, 5H), 3,81 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,84-2,82 (d, 2H, J=5,2 Hz), 2,80-2,78 (d, 2H, J=5,2 Hz). MS (m/z): 318,20 [M+H]⁺.

Intermediarios 4A: bencil-4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-1,3-diil bis(trifluorometanosulfonato): Se disolvieron el Intermediario 2 (5 gramos, 0,01 mol) y 2,6 lutidina (5,9 gramos, 0,055 mol) en DCM (200 ml) y se enfriaron hasta 0 °C en atmósfera de nitrógeno, a continuación se añadió anhídrido triflico (10 gramos, 0,035) en DCM (25 ml) gota a gota durante un periodo de 20 min. La reacción se dejó calentar gradualmente hasta 25 °C durante un periodo de 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el aceite resultante se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó tres veces con KHSO₄ al 10 % seguido de salmuera y la capa orgánica se concentró al vacío. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 100-200 mesh, acetato de etilo -hexano al 0-40 %) para obtener el Intermediario 4 (3,2 g). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,35(m, 5H), 3,91(s, 2H), 3,79(s, 2H), 2,91(t, 2H), 2,83(m,2H). MS (m/z): 545 [M+H]⁺

Intermediarios 5: (1-(6-bencil-3-cloro-4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo: Se disolvió piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (0,5 g, 16 mmol) en DMF (5 ml), seguido de la adición de carbonato de potasio (0,54 g, 30 mmol) en la mezcla de reacción y se agitaron a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió el Intermediario 3 (0,5 g, 10 mmol) en la mezcla de reacción y la reacción se calentó a 80 °C durante 20 minutos. La finalización de la reacción se comprobó por TLC, la reacción se vertió en agua y acetato de etilo y se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto oleoso (0,3 g), se usó en la siguiente etapa sin datos analíticos.

Intermediarios 5A: 4-(6-bencil-4-ciano-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo: A la solución de piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,46 g, 0,001 mol) en THF (30 ml) se añadió DIPEA (1,2 ml, 0,03 mol) y se agitó. Se añadió la solución de Intermediario 4A (1,5 g, 0,001 mol) en THF (10 ml) a la mezcla de reacción gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo por acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con

salmuera seguido de secado sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de acetato de etilo:hexano (25 %) para obtener el Intermediario 5A (1,25 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,36-7,35 (m, 4H), 7,32-7,30 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,52-3,51 (m, 4H), 3,43-3,41 (m, 4H), 2,68-2,63 (m, 4H). MS (m/z): 582,50 [M+H]⁺.

Intermediarios 5B: 4-(6-bencil-4-ciano-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo: se disolvió 2-(piperazin-2-il) acetonitrilo (0,920 g, 0,0073 mol) y DIEPA (1,37 ml, 0,0073 mol) en DCM (40 ml) y se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Los Intermediarios 4A (2,7 g, 0,0049 mol) en DCM (10 ml) se añadieron gota a gota a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de la mezcla de reacción anterior de (BOC)₂O en DCM (10 ml) se añadió gota a gota a TA y se agitó durante otras 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera y se concentró al vacío para dar un residuo oleoso que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 100-200 mesh) mediante el uso de acetato de etilo: hexano al 30 % para obtener el Intermediario 9B como sólido blanco (1,7 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,38-7,33 (m, 5H), 4,62-4,60 (m, 1H), 4,06 (bs, 1H), 3,99-3,82 (m, 1H), 3,76-3,67 (m, 5H), 3,35-3,34 (m, 1H), 3,24-3,23 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 5H), 2,58-2,55 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). MS (m/z): 621,22 [M+H]⁺.

Intermediarios 5C: 4-(6-bencil-3-cloro-4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo: se añadió 2-(piperazin-2-il) acetonitrilo (29,48 g, 0,23 mol) en RBF de 3 litros de 4 cuellos, en 1,4-dioxano (1000 ml), seguido de la adición de DIPEA (144 ml, 0,75 mol) en la suspensión anterior y se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió el Intermediario 3 (50 g, 0,15 mol) a la mezcla de reacción y se agitó a 55 °C durante 12 horas. Después de la formación de la nueva mezcla de reacción de la mancha polar se enfrió hasta TA y se añadió Boc-anhídrido (98 ml, 0,45 mol) y se agitó a 55 °C durante 2 horas. Después de completar la reacción, el RM se vertió en agua fría y se extrajo con acetato de etilo (1 litro X 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener un residuo bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de EtOAc al 20-50 %

en éter de petróleo como fase móvil. Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el Intermediario 5C (40 g) como sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 7,35-7,34 (m, 4H), 7,31-7,29 (m, 1H), 4,59 (bs, 1H), 3,90 (bs, 1H), 3,83-3,68 (m, 6H), 3,27-3,23 (m, 2H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,81-2,69 (m, 5H), 2,67-2,65 (m, 1H). MS (m/z): 507,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediarios 5D: 4-(6-bencil-4-ciano-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6,7,8-tetrahydro-2,6-naftiridin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 5A mediante el uso de piperazina-1-carboxilato de 3-metilo (1,21 g, 0,0065 mmol) y el Intermediario 4 (3,0 g, 0,0055 mol) para obtener el Intermediario 5D (2,22 gm). MS (m/z): 596,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediarios 5E: trifluorometanosulfonato de 6-bencil-4-ciano-1-(2,6-dimetilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahydro-2,6-naftiridin-3-ilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 5A mediante el uso de 2,6-dimetilmorfolina (1,25 g, 0,00688 mmol) y el Intermediario 4 (2,5 g, 0,0045 mol) para obtener los Intermediarios 5E (1,8 gm). MS (m/z): 510,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediarios 5F: (R)-4-(6-bencil-4-ciano-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6,7,8-tetrahydro-2,6-naftiridin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 5A mediante el uso de (R) 3-metil piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,21 g, 0,0065 mmol) y el Intermediario 4A (3,0 g, 0,0055 mol) para obtener el Intermediario 5F (2,22 gm). MS (m/z): 596,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediarios 5G: (S)-4-(6-bencil-4-ciano-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6,7,8-tetrahydro-2,6-naftiridin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 5A mediante el uso de (S) 3-metil piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,21 g, 0,0065 mmol) y el Intermediario 4A (3,0 g, 0,0055 mol) para obtener el Intermediario 5G (2,22 gm). MS (m/z): 596,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 5H: 4-(6-bencil-3-cloro-4-ciano-5,6,7,8-tetrahydro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para Intermediario 5A mediante el uso de N-Boc piperazina (1,1 g) y el Intermediario 3 (2,5 g) para obtener el Intermediario 5H (1,85 gm). 496,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediarios 6: 1-(4-aminopiperidin-1-il)-6-bencil-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: A una solución del Intermediario 5 (0,5 g) se disolvió en dioxano: HCl (10 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. Después de finalizada la reacción, se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto oleoso, se disolvió en éter dietílico para obtener un sólido, se usó la siguiente etapa directamente sin datos analíticos.

Intermediarios 6A1: 4-(6-bencil-4-ciano-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se disolvió el Intermediario 5A (1,0 g, 0,0018 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA, seguido de la adición de NaOH al 10 % (5 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa combinada de THF y acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el Intermediario 6A1 como sólido blanco (0,8 gm). MS (m/z): 450,12 $[M+H]^+$.

Intermediarios 6A2: 4-(6-bencil-4-ciano-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se disolvió el Intermediario 5B (1,0 g, 0,0018 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA, seguido de la adición de NaOH al 10 % (5 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa combinada de THF y acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el Intermediario 6A2 como sólido marrón (0,8 gm). ¹H-NMR (400 MHz) (CDCl₃): 7,30-7,22 (m, 5H), 4,41 (bs, 1H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,75 (bs, 1H), 3,62 (bs, 2H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,33-3,22 (m, 3H), 2,68 (bs, 2H), 2,44-2,39 (m, 5H), 1,43 (s, 9H). MS: m/Z; 489,2 (M + 1).

Intermediarios 6B: 4-(6-bencil-4-ciano-3-morfolino-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se añadió K₂CO₃ (0,29 g, 0,0021 mol) a una solución de morfolino (0,112 ml, 0,0012 mol) en N-metilpirrolidona (NMP, 4 ml) y se agitó a TA. Se añadió el Intermediario 5A (0,5 g, 0,00086 mol) en NMP a la mezcla de reacción gota a gota seguido de calentamiento a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener residuos brutos que se purificaron mediante cromatografía en columna mediante el uso de acetato de etilo:hexano (25 %) para obtener el Intermediario 6B (0,4 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,38-7,34 (m, 4H), 7,30-7,29 (m, 1H), 3,81-3,79 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,70 (s,

2H), 3,61-3,58 (m, 4H), 3,51-3,47 (m, 4H). 3,28-3,26 (m, 4H), 2,58 (bs, 4H), 1,47 (s, 9H). MS (m/z): 519,22 [M+H]⁺.

Intermediarios 6C: 4-(6-bencil-4-ciano-3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 6B mediante el uso de 1,1 dióxido de tiomorfolina (0,52 g, 0,0051 mmol) y el Intermediario 5B (1,5 g, 0,0025 mol) para obtener los Intermediarios 6C como sólido blanco (1,25 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,38-7,32 (m, 4H), 7,31-7,30 (m, 1H), 4,12-4,10 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,52-3,50 (m, 4H), 3,28-3,25 (m, 4H), 3,18-3,16 (m, 4H), 2,78 (bs, 4H), 1,47 (s, 9H). MS (m/z): 567,20 [M+H]⁺.

Intermediarios 6D: 4-(6-bencil-4-ciano-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: A la solución de N-metil piperazina (0,63 ml, 0,005 mol) en NMP (30 ml) se añadió DIPEA (2,0 ml, 0,01 mol) y se agitó a TA. Se añadió el Intermediario 5A (2,2 g, 0,003 mol) en NMP a la mezcla de reacción gota a gota y se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener residuos brutos que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de acetato de etilo:hexano (25 %) para obtener los Intermediarios 6D (1,0 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,38-7,32 (m, 4H), 7,29-7,28 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,50-3,49 (m, 4H), 3,39-3,36 (m, 4H), 3,27-3,23 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,55-2,53 (4H), 2,39-2,35 (2H), 2,02-2,01 (2H). MS (m/z): 532,50 [M+H]⁺.

Intermediarios 6E: 4-(6-bencil-4-ciano-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: A la solución del Intermediario 5A (1,5 g, 0,0025 mol) y ácido 3-fluoro 4-piridina borónico (0,38 g, 0,0027 mol) en Dioxano: Se añadió H₂O, K₂CO₃ (0,71 g, 0,0051 mol) y se purgó con gas N₂ durante 15 min. Se añadió tetraquis (0,13 g, 0,00012 mol) y se purgó nuevamente durante 5 min con gas N₂, la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a Ta y se inactivó con agua fría congelada y se extrajo con (3X 50 ml) EtOAc, la capa de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener residuos brutos que se purificaron mediante cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en EA en hexano al 30 % para

obtener los Intermediarios 6E como sólido blanco (0,2 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,35-8,34 (m, 1H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,45(s, 1H), 7,38-7,35(m, 4H), 7,32-7,30 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,56 (bs, 4H), 3,39 (bs, 4H), 2,76 (bs, 2H), 2,69-2,68 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). MS (m/z): 527[M+H]⁻.

Intermediarios 6F: 4-(6-bencil-4-ciano-3-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 6D mediante el uso de piperidina (0,63 ml, 0,005 mol) y el Intermediario 5A (2,2 g, 0,003 mol) para obtener los Intermediarios 6F (1,0 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,38-7,35 (m, 4H), 7,34-7,32 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,58-3,51(m, 4H), 3,49-3,48 (m, 4H), 3,26-3,24 (m, 4H), 2,57 (bs, 4H), 1,69-1,64 (bs, 6H), 1,47 (s, 9H). MS (m/z): 517 [M+H]⁺.

Intermediarios 6G: 4-(6-bencil-4-ciano-3-(2,6-dimetilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 6C mediante el uso de 2,6 dimorfolino (0,112 ml, 0,0012 mol) y el Intermediario 5A (0,5 g, 0,00086 mol) para obtener los Intermediarios 6G (0,4 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,36-7,35 (m, 5H), 4,11-4,08 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 6H), 3,51-3,48 (m, 4H), 3,26-3,24 (m, 4H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,58 (bs, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,29 (s, 3H), 1,20 (s, 3H). MS (m/z): 547,72 [M+H]⁺.

Intermediarios 6H: 4-(6-bencil-4-ciano-3-(4-propionilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: A la solución de piperazina (0,33 g, 0,0028 mmol) en THF (15) se añadió DIPEA (1,29 ml, 0,0075 mmol) y se agitó a TA. Se añadió el Intermediario 5A (1,5 g, 0,00258 mmol) en THF a la mezcla de reacción gota a gota y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de propionilo (0,46 ml, 0,005 mmol) gota a gota durante un periodo de 10 min y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener residuos brutos que se purificaron mediante cromatografía en columna mediante el uso de acetato de etilo:hexano (25 %) para obtener los Intermediarios 6H (1,2 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,38-7,26 (m, 5H), 3,76 (s, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,55-3,54 (bs, 10

H), 3,32-3,27 (m, 4H), 2,60 (bs, 4H), 2,40-2,30 (q, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,90-1,54 (t, 3H). MS (m/z): 574,16 (M+H)⁺.

Intermediario 6I: 4-(6-bencil-4-ciano-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de butilo: A la solución de piperazina (0,33 g, 0,0028 mmol) en THF (15 ml) se añadió DIPEA (1,29 ml, 0,0075 mmol) y se agitó a TA. Se añadió 4-(6-bencil-4-ciano-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 0,00258 mmol) en THF a la mezcla de reacción anterior a la misma temperatura y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,32 ml, 0,005 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota durante un periodo de 10 min y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio seguido de evaporación para dar producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de acetato de etilo:hexano (25 %) para obtener el compuesto deseado (1,2 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,38-7,26 (m, 5H), 3,76 (s, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,55-3,54 (bs, 10 H), 3,32-3,27 (m, 4H), 2,60 (bs, 4H), 2,40-2,30 (q, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,90-1,54 (t, 3H). MS (m/z): 574,16 (M+H)⁺.

Intermediario 6J: 4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-bencil-4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: A la solución de piperazina (0,33 g, 0,0028 mmol) en THF (15) se añadió DIPEA (1,29 ml, 0,0075 mmol) y se agitó a TA. Se añadió 4-(6-bencil-4-ciano-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 0,00258 mmol) en THF en la mezcla de reacción gota a gota a la misma temperatura y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La finalización de la reacción se comprobó mediante TLC mediante el uso de acetato de etilo y hexano (30 %). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de acetilo (0,22 ml, 0,005 mmol) en la mezcla de reacción gota a gota durante 10 minutos y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y acetato de etilo y la capa orgánica separada, se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de acetato de etilo:hexano (25 %) para obtener los

Intermediarios 6J (1,0 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,38-7,32 (m, 4H), 7,30-7,28 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 6H), 3,60 (s, 4H), 3,56-3,54 (m, 2H), 3,51-3,49 (m, 4H), 3,28-3,26(m, 4H), 2,59 (bs, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). MS (m/z): 560,12 (M+H)⁺.

Intermediarios 7: 1-(4-aminopiperidin-1-il)-6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Una solución de (1-(6-bencil-3-cloro-4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0,35 g) se disolvió en metanol (10 ml), trietilamina (20 ul) y Pd/C (0,35 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, se filtró sobre celite y la mezcla se evaporó para obtener un compuesto oleoso (0,25 g), se usó la siguiente etapa directamente sin datos analíticos.

Intermediario 7A: 4-(6-bencil-4-ciano-3-(2,6-dimetilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 6C mediante el uso de 2,6 dimorfolino (0,953 ml, 0,0051 mmol) y el Intermediario 5C (3 g, 0,0051 mmol) para obtener los Intermediarios 7A (2,6 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,38-7,34 (m, 4H), 7,30-7,28 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,13-4,07 (m, 3H), 3,84-3,76 (m, 4H), 3,67-3,61 (m, 4H), 3,13-3,08 (m, 2H), 2,77-2,6 (m, 3H), 2,65-2,64 (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,29 (s, 3H), 1,20 (s, 3H). MS (m/z): 586,29 [M+H]⁺.

Intermediario 7B: 4-(6-bencil-4-ciano-1-(2,6-dimetilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 6C mediante el uso de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,74 g, 4,02 mmol) y el Intermediario 5C (1,37 g, 2,68 mmol) para obtener el Intermediario 7B (1,2 gm). ¹H-NMR (400 MHz): δ 7,34 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 4,22-4,17 (q, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,81-2,76 (m 1H), 2,60-2,58 (t, 2H), 2,40-2,31 (m, 2H), 1,26 (q, 3H). MS (m/z): 547,3 (M+1).

Intermediario 7C: 4-(6-bencil-4-ciano-1-(2,6-dimetilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-il)-2-(cianometil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 7B mediante el uso de diclorhidrato de 2-(pirazina-2-il)acetonitrilo

(1,6 g, 13,1 mmol) y el Intermediario 5E (4,4 g, 8,6 mmol) para obtener el Intermediario 7C (2,3 gm, 45,71 %). MS (m/z): 547,3 (M+1).

Intermediarios 7D: 4,4'-(6-bencil-4-ciano-5,6,7,8-tetrahydro-2,6-naftiridina-1,3-diil)bis(piperazina-1-carboxilato) de di-terc-butilo: A una solución de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,9 g, 0,002 mol en THF (30 ml) se añadió DIPEA (1,2 ml, 0,03 mol y se agitó a TA. Se añadió el Intermediario 5A (1,5 g, 0,001 mol) en THF (10 ml) a la mezcla de reacción gota a gota y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de acetato de etilo: hexano (25 %) para obtener el Intermediario 7D (1,25 gm). MS (m/z): 618,22 [M+H]⁺.

Intermediario 7E: (R)-4-(6-bencil-4-ciano-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahydro-2,6-naftiridin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 5F mediante el uso de 1-metil piperazina (0,30 ml, 0,0027 mmol) (1,1 g, 0,0018 mmol) para obtener los Intermediarios 7E (0,9 gm). MS (m/z): 546,23 (M+H)⁺.

Intermediario 7F: (S)-4-(6-bencil-4-ciano-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahydro-2,6-naftiridin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 5A mediante el uso de 1-metil piperazina (0,30 ml, 0,0027 mmol) y el Intermediario 5G (1,1 g, 0,0018 mmol) para obtener el Intermediario 7F como sólido blanco (0,5 gm). MS (m/z): 546,23 (M+H)⁺.

Intermediario 7G: 4-(6-bencil-4-ciano-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahydro-2,6-naftiridin-1-il)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 5C mediante el uso de 1-metil piperazina (0,30 ml, 0,0027 mol) (0,9 g, 0,0018 mmol) para obtener los Intermediarios 7G (0,9 gm). 71,35 (M+H)⁺.

Intermediario 8: 4-(6-bencil-4-ciano-3-(2-morfolinoetoxi)-5,6,7,8-tetrahydro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución del Intermediario 5A (1,6 g, 0,0035 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió NaH (60 % en aceite mineral) (213 mg, 0,0089 mmol) y se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió 4(2-cloroetilmorfolino. HCl) (1,3 g, 0,0071 mmol) lentamente y la mezcla de

reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó a través de cromatografía en columna mediante el uso de acetato de etilo y éter de petróleo (50 %) para obtener el Intermediario 8 como sólido blanco (1 gm). ¹H-NMR (400 MHz): δ 7,37-7,34 (m, 4H), 7,32-7,30 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,73-3,69 (m, 6H), 3,51-3,50 (bs 4H), 3,29 (bs, 4H), 2,81-2,86 (m, 2H), 2,60 (bs, 8H), 1,47 (s, 9H). MS (m/z): 563,18(M+1)⁺.

Intermediarios 9A: 4-(6-bencil-4-ciano-3-((metilsulfonil)oxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de los Intermediarios 6A1 (2,1 g, 0,0043 mol) en DCM (30 ml) se añadió TEA (1,5 ml, 0,0107 mol) a 0 °C. A continuación se añadió lentamente solución de cloruro de metanosulfonilo (0,5 ml, 0,0064 mol) en DCM (12 ml) a la solución anterior y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La finalización de la reacción se comprobó mediante TLC mediante el uso de acetato de etilo al 40 % y hexano como fase móvil. La mezcla de reacción se inactivó en agua fría y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con más DCM (20 ml X 2) y la capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión y temperatura reducidas (30-35 °C) para obtener un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 100-200 mesh) mediante el uso de acetato de etilo al 20-40 % en hexano como fase móvil. Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para obtener el Intermediario 9A (1,72 g, 70,72 %) como sólido blanquecino, que se usó en la siguiente reacción.

Intermediarios 9B: 4-(6-bencil-4-ciano-3-((metilsulfonil)oxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso descrito anteriormente para los Intermediarios 9A. ¹H-NMR (400 MHz) (CDCl₃): 7,36-7,26 (m, 5H), 4,62 (bs, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,78-3,67 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 2,29-3,25 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,79-2,68 (m, 5H), 2,61-2,58 (m, 1H) 1,50 (s, 9H). MS: m/z; 567,2 (M + 1).

Intermediario 10A: (4-(6-bencil-4-ciano-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo): En un

recipiente de presión de 100 ml, la suspensión del Intermediario 5A (2,5 g, 4,3 mmol), 1-metilpirolidina (0,99 g, 8,6 mmol), Cs₂CO₃ (4,2 g, 12,9 mmol) y *ras* BINAP (0,53 g, 0,86 mmol) en tolueno (38 ml) se purgó con gas N₂ durante 20 minutos. Se añadió Pd(OAc)₂ (0,096 g, 0,43 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó a través de cromatografía en columna mediante el uso de acetato de etilo y éter de *petróleo* (30-100 %) para obtener el Intermediario 10A (1,2 gm, 50,93 %). ¹H-NMR (400 MHz): δ 7,38-7,26 (m, 5H), 4,32-4,23 (m, 2H), 3,78 (bs, 2H), 3,70 (bs, 2H), 3,52-3,43 (m, 4H), 3,31-3,28 (m, 4H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,70-2,66 (m, 1H), 2,60 (bs, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,31-2,29 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,81-1,77 (m, 3H), 1,48 (s, 9H). MS (m/z): 547,3 (M+1), HPLC pureza: 83,95 %.

Intermediarios 10B: 4-(6-bencil-4-ciano-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo:

Método A: Se preparó mediante el uso del proceso descrito anteriormente para los Intermediarios 10A ¹H-NMR (400 MHz) (CDCl₃): 7,37-7,29 (m, 5H), 4,62 (bs, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,90-3,62 (m, 8H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,92-2,51 (m, 9H), 2,37-2,24 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H) 1,50 (s, 9H). MS: m/z; 586,3 (M + 1).

Método B: En un tubo sellado de 500 ml, se añadió (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (6,2 g, 0,054 mol) seguido de la adición de THF seco (150 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C. Se añadió NaH (60 %) (1,74 g, 0,072 mol) en la mezcla de reacción y se agitó la reacción a la misma temperatura durante 30 minutos en el nitrógeno. El Intermediario 5 (18,5 g, 0,036 mol) se disolvió en THF seco (120 ml) añadido a la mezcla de reacción gota a gota y se agitó a 85 °C durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el RM se vertió en cloruro de amonio de solución saturada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml X 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener un residuo bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de DCM al 3 %: Metanol como fase móvil. Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión

reducida para proporcionar el Intermediario 6 (14 g) como un sólido amarillo claro. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,37-7,32 (m, 4H), 7,31-7,29 (m, 1H), 4,31 (bs, 1H), 3,90 (bs, 1H), 3,67 (bs, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,85-2,82 (m, 6H). 2,63 (s, 3H), 2,45(m, 1H), 2,03-1,99 (m ,1H), 1,78.1,75 (m,6H), 1,50 (s, 9H), MS (m/z): 586,34 [M+H]⁺.

Intermediario 11: 4-(4-ciano-3-morfolino-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: En el RBF de dos cuellos de 100 ml, se purgó el Intermediario 6B (0,9 g, 1,59 mmol) en etanol (18 ml) con gas N₂ durante 20 minutos, seguido de la adición de Pd(OH)₂/C (20 %, 0,27 g, 0,3/p). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas en la atmósfera de H₂. La finalización de la reacción se verificó mediante TLC mediante el uso de MeOH: DCM (5 %). Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de lecho de celite en atmósfera inerte y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de MeOH al 5 % en DCM como fase móvil. Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para obtener el producto deseado (0,4 gm, 52,78 %). ¹H-NMR (400 MHz): δ 4,15-4,13 (m, 4H)), 3,55-3,53 (m, 4H), 3,29-3,26 (m, 4H), 3,19-3,17 (m, 4H), 3,14-3,10 (m, 2H), 3,09-3,06 (m 2H), 2,64-2,62 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,49 (s, 9H). MS (m/z): 477,2 (M+1).

Intermediario 12: 4-(4-ciano-3-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)pirazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 11 mediante el uso del Intermediario 6C (0,9 g, 0,0015 mmol) para obtener el Intermediario 12 como sólido blanco (0,6 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 4,15-4,12 (m, 5H), 3,55-3,53 (m, 4H), 3,29-3,26 (m, 4H), 3,19-3,14 (m, 4H), 3,11-3,09 (m, 2H), 3,07-3,05(m , 2H), 2,64-2,61 (m 1H), 1,48 (s, 9H). MS (m/z): 478,02 [M+H]⁺.

Intermediario 13: 4-(4-ciano-3-(2-morfolinoetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 11 mediante el uso del Intermediario 8 (1,0 g, 0,0017 mmol) para obtener el Intermediario 13 (0,3 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 4,49-4,46 (t, 2H), 4,11 (s, 4H), 3,73-3,71 (t, 4H), 3,54-3,52 (t, 4H), 3,30-3,81 (m, 4H), 3,01-2,99 (m ,2H), 2,91-2,78 (m 2H), 2,61-2,59 (m, 4H), 2,50 (bs, 2H), 1,48 (s, 9H). MS (m/z): 473,56 [M+H]⁺.

Intermediario 14: 4-(4-ciano-3-(2,6-dimetilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 11 mediante el uso del Intermediario 7A (2,6 g, 0,0044 mmol) para obtener el Intermediario 14 como sólido blanco (2,2 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 4,15-4,11 (m, 4H), 3,98 (s, 4H), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,54-3,51 (m, 4H), 3,26-3,24 (m, 4H), 3,02-3,01(m, 2H), 2,68-2,51 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,29 (s, 3H), 1,20 (s, 3H). MS (m/z): 457,12 [M+H]⁺.

Intermediario 15: (4-(4-ciano-1-(2,6-dimetilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo):Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 11 mediante el uso del Intermediario 7A (1,2 g, 2,19 mmol) para obtener el Intermediario 15 (0,4 gm, 40 %). ¹H-NMR (400 MHz): δ 4,15 (s, 2H), 3,76-3,72 (m, 8H), 3,60-3,56 (m, 4H), 2,09-3,06 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 4H), 2,04 (s, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H). MS (m/z): 457,3 (M+1).

Intermediario 16: (4-(4-ciano-1-(2,6-dimetilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-il)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo):Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 11 mediante el uso del Intermediario 7B (2,3 g, 3,91 mmol) para obtener el Intermediario 16 (0,9 gm, 46,46 %). MS: m/z; 496,3 (M + 1).

Intermediario 17: (4-(4-ciano-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo):Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 11 mediante el uso del Intermediario 10A (1,2 g, 2,19 mmol) para obtener el Intermediario 17 (0,32 gm, 32,37 %). MS (m/z): 457,2 (M+1).

Intermediarios 18: 4-(4-ciano-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: En un RBF de 500 ml de dos cuellos, los Intermediarios 10B (10 g, 0,017 mol) en etanol (200 ml) se desgasificaron con N₂ durante 20 minutos. A continuación se añadió una solución de amoníaco metanólico (12 ml) a la solución anterior, seguido de la adición de 6 g de Pd(OH)₂/C (20 %). Todo el RM se agitó a 70 °C en la atmósfera de gas H₂ durante 24 horas. La finalización de la reacción se comprobó mediante TLC mediante el uso de MeOH al 5 % en DCM y 1 gota de amoníaco metanólico. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró

a través del lecho de celite en atmósfera inerte y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el producto deseado de sólidos amarillo claro de los Intermediarios 17 (7,3 gm). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3): 4,81-4,78 (m, 1H), 4,61 (bs, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 3H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,36-3,18 (m, 5H), 2,96-2,92 (m, 6H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,32-1,97 (m, 5H), 1,51 (s, 9H). MS (m/z): 496,3 ($\text{M}+1$).

Intermediario 18A: 4,4'-(4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-1,3-diil)bis(piperazina-1-carboxilato) de di-terc-butilo: A una solución de Intermediarios 7D (1,0 g, 0,001 mol) en etanol se purgó gas nitrógeno durante 20 min, después de eso se añadió 5 gotas de ácido acético, seguido de la adición de $\text{Pd}_2(\text{OH})_2$ (0,3 g) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite y se filtró, se evaporó al vacío reducido para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de metanol: DCM (10 %) para obtener el Intermediario 26 como sólido blanco (0,4 gm). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 4,14 (s, 2H), 3,59-3,52 (m, 12H), 3,28-3,25 (m, 4H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 2H), 1,43 (s, 18H). MS (m/z): 528,25 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Intermediario 18B: 4-(4-ciano-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 18A mediante el uso del Intermediario 6D (1,0 g, 0,001 mol) para obtener Intermediario 18B como sólido blanco (0,4 gm). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 4,08 (s, 2H), 3,69-3,67 (m, 4H), 3,53-3,48 (m, 4H), 3,28-3,27 (m, 4H), 3,00-2,98 (m, 2H), 2,60-2,58 (m, 4H), 2,55-2,53 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). MS (m/z): 442 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Intermediario 18C: 4-(4-ciano-3-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 18A mediante el uso del Intermediario 6F (0,6 g, 0,0011 mol) para obtener el Intermediario 18C como sólido blanco (0,4 gm). MS (m/z): 428,45 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Intermediario 18D: 4-(4-ciano-3-(2,6-dimetilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 18A mediante el uso del Intermediario 6G (0,8 g, 0,0018 mmol) para obtener el Intermediario 18D (0,6 gm). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 4,15-4,11 (m, 4H), 3,98 (s, 4H),

3,75-3,72 (m, 2H), 3,54-3,51 (m, 4H), 3,26-3,24 (m, 4H), 3,02-3,01(m, 2H), 2,68-2,51 (m 2H), 1,48 (s, 9H), 1,29 (s, 3H), 1,20 (s, 3H). MS (m/z): 457,12 $[M+H]^+$.

Intermediario 18E: 4-(4-ciano-3-(4-propionilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 18A mediante el uso del Intermediario 6H (1,0 g, 0,0017 mmol) para obtener el Intermediario 18E como sólido blanco (0,6 gm). MS (m/z): 484,12 $[M+H]^+$.

Intermediario 18F: 4-(4-ciano-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 18A mediante el uso del Intermediario 6I (1,0 g, 0,0017 mmol) para obtener el Intermediario 18F como sólido blanco (0,6 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 4,113 (s, 2H), 3,68-3,66 (m, 4H), 3,54-3,51 (m, 4H), 3,37-3,35 (m, 4H), 3,29-3,27 (m, 4H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,83 (s 3H), 2,61-2,58 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). MS (m/z): 506,20 $[M+H]^+$.

Intermediario 18G: 4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 26 mediante el uso del Intermediario 6J (0,8 g, 0,0017 mmol) para obtener el Intermediario 18G como sólido blanco (0,6 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 4,11 (s, 2H), 3,75-3,74 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 6H), 3,58-3,52 (m, 4H), 3,29-3,27 (m, 4H), 3,04-3,03 (m, 2H), 2,58-2,56 (m 2H), 2,13 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). MS (m/z): 470,12 $[M+H]^+$.

Intermediario 18H: 4-(4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 11 mediante el uso del Intermediario 5H (0,7 g, 0,0015 mol) para obtener el Intermediario 18H (0,4 gm). 344,20 $[M+H]^+$.

Intermediario 19A: 4-(6-(8-cloronaftalen-1-il)-4-ciano-3-morfolino-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución del Intermediario 11 (0,4 g, 0,00075 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) purgado en gas nitrógeno durante 20 min, se añadió 1-bromo-8-bromo naftaleno (0,3 g, 0,0015 mmol), terc.butóxido de sodio (0,29 g, 0,0030 mmol) y r-BINAP (0,093 g, 0,00015 mmol) durante un periodo de 10 min y se agitó en atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió Pd₂(dba)₃ (0,068 g, 0,000075 mmol) a la mezcla de

reacción y se calentó a 130 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite y se filtró, se evaporó al vacío reducido para obtener residuos brutos que se purificaron mediante cromatografía en columna mediante el uso de MeOH: DCM (5 %) para obtener el Intermediario 19 A ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,77-7,75 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,31-7,32 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,64-3,62 (m, 4H), 3,59-3,54 (m, 4H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,23-3,22 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,60 (bs, 2H) 1,49 (s, 9H).

Intermediario 19B: 4-(4-ciano-3-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19A mediante el uso del Intermediario 12 obtener el Intermediario 19B como sólido blanco (0,22 gm, 43,45 %). ¹H-NMR (400 MHz): δ 8,20-8,18 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,19 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,40 (bs, 2H), 4,18-4,15 (m, 4H), 3,60-3,58 (m, 4H), 3,36 (bs, 6H), 3,22-3,19 (m, 4H), 2,88 (bs, 2H), 1,50 (s, 9H). MS (m/z): 603,2 (M+1).

Intermediario 19C: 4-(4-ciano-3-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19A mediante el uso del Intermediario 14 (1 g, 0,0020 mmol), 1-bromonaftaleno (0,59 ml, 0,004 mmol), carbonato de cesio (1,97 g, 0,0066 mmol), Ruphos (0,18 g, 0,0004 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,184 g, 0,000022 mmol) con tolueno como solvente a 110 °C durante 3 h para obtener el Intermediario 19C como sólido blanco (0,9 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,19-8,17 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,44-7,7,42 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 4,41 (bs, 1H), 4,40 (bs, 1H), 4,17-4,11 (m, 3H), 3,80-3,73 (m, 4H), 3,70 (bs, 1H), 2,25 (bs, 3H), 2,89-2,79 (m, 5H), 2,75-2,69 (m, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,29 (s, 6H). MS (m/z): 622,22[M+H]⁺.

Intermediario 19D: 4-(4-ciano-3-(2-morfolinoetoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19A mediante el uso del Intermediario 13 (0,3 g, 0,00063 mmol), 1-bromonaftaleno (0,18 ml, 0,001271 mmol), Ruphos (0,06 g, 0,00012 mmol),

Cs₂CO₃ (0,13 g, 0,00031 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,058 g, 0,000063 mmol) con tolueno como solvente y a 110 °C durante 4 horas para obtener el Intermediario 19D como sólido blanco (0,25 gm, 18,17 %). ¹H-NMR (400 MHz): δ 8,20-8,17 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1 H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 4,54 (bs, 2H), 4,41(bs, 2H), 3,75 (bs, 4H), 3,58-3,57 (bs, 4H), 3,38 (bs, 5H), 2,85 (bs, 4H), 2,64 (bs, 4H), 1,49 (s, 9H). MS (m/z): 599,21 (M+1)

Intermediario 19E: 4-(6-(8-cloronaftalen-1-il)-4-ciano-3-(2-morfolinoetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19A mediante el uso del Intermediario 13 (0,3 g, 0,00063 mmol), 1-bromo-8-cloro naftaleno (0,36 mg, 0,001271 mmol), Ruphos (0,06 g, 0,00012 mmol), Cs₂CO₃ (0,13 g, 0,00031 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,058 g, 0,000063 mmol) con tolueno como solvente y a 110 °C durante 4 horas para obtener el Intermediario 19E como sólido blanco (0,25 gm, 18,17 %). ¹H-NMR (400 MHz): δ 7,78-7,75 (m, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1 H), 7,47-7,23 (m, 1H), 7,36-7,32(m, 1H), 7,24-7,23 (m, 1H), 4,60-4,48 (m, 3H), 3,94-3,74 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 4H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 5H), 3,28-3,26 (m, 2H), 3,24-3,12 (m, 2H), 2,80-2,52 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). MS (m/z): 634,20 (M+1)

Intermediario 19F: (4-(4-ciano-1-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato)) de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19A mediante el uso del Intermediario 16 (0,4 g, 0,88 mmol), 1-bromonaftaleno (0,25 ml, 1,75 mmol), xantphos (0,1 g, 0,17 mmol), Cs₂CO₃ (0,86 g, 2,63 mmol) y Pd₂(dba)₃ con tolueno como solvente y a 110 °C durante 4 horas para obtener el Intermediario 19E (0,32 gm, 63,7 %). ¹H-NMR (400 MHz): δ 8,22-8,20 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1 H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 4,38 (bs, 2H)), 3,79-3,78 (m, 2H), 3,69-3,68 (m, 2H), 3,59-3,58 (m, 8H), 3,38-25 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,28 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). MS (m/z): 583,3 (M+1).

Intermediario 19G: (4-(4-ciano-1-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-il)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo): Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19A mediante el uso del Intermediario 16 (0,88 g, 1,78 mmol), 1-bromonaftaleno (0,53 ml, 3,56 mmol), xantphos (0,2 g, 0,36 mmol), Cs₂CO₃ (1,72

g, 5,34 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,16 g, 0,18 mmol) con tolueno como un solvente y a 110 °C durante 4 horas para obtener el Intermediario 19F como sólido blanco (0,2 gm, 18,17 %). MS (m/z):622,3(M+1)

Intermediario 19H: (4-(4-ciano-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo): Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19A mediante el uso del Intermediario 17 (0,32 g, 0,71 mmol), 1-bromonaftaleno (0,21 ml, 1,42 mmol), RuPhos (0,066 g, 0,14 mmol), Cs₂CO₃ (0,7 g, 2,13 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,064 g, 0,071 mmol) con tolueno como solvente y a 110 °C durante 3 horas para obtener el Intermediario 19G (0,2 gm, 48,31 %). ¹H-NMR (400 MHz): δ 8,20-8,18 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 4,40-3,70 (m, 4H), 3,67 (bs, 4H), 3,30-3,12 (m, 5H), 3,11-2,87 (m, 1H), 2,75 (bs, 2H), 2,73-2,54 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,31-2,08 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,87-1,68 (m, 4H), 1,42 (s, 9H). MS (m/z): 583,3 (M+1).

Intermediarios 19I: 4-(6-(8-cloronaftalen-1-il)-4-ciano-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: En un tubo sellado de 500 ml, el Intermediario 18 (7 g, 0,014 mol), 1-bromo-8-cloronaftaleno (5,01 g, 0,027 mol), Xantphos (1,6 g, 0,002 mol) y Cs₂CO₃ (13,8 g, 0,042 mol) en tolueno (140 ml) se desgasificaron con N₂ durante 20 minutos. A continuación, se añadió Pd₂(dba)₃ (1,3 g, 0,0014 mol) a la solución anterior y todo el RM se agitó a 120 °C durante 12 horas. La finalización de la reacción se comprobó mediante TLC mediante el uso de MeOH al 5 % en DCM y 1 gota de amoníaco metanólico. Después de finalizada la reacción, la mezcla se vertió en agua fría (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml X 2). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para obtener un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 100-200 mesh) mediante el uso de MeOH al 3 % en DCM como fase móvil. Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para obtener los Intermediarios 19I como el producto deseado (7,26 gm). ¹H-NMR (400 MHz) (CDCl₃): 7,77-7,75 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 1H), 4,59-4,55 (m, 2H), 4,34-4,30 (m, 2H), 3,90-3,77 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,34-3,31 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 4H), 2,73-2,64

(m, 3H), 2,53(s, 3H), 2,33-2,31 (m, 1H), 2,06-2,03(m, 1H), 1,85-1,78 (m, 5H), 1,51 (s, 9H). MS (m/z): 656,3 (M+1). HPLC: 99,01 %.

Intermediarios 19J: 4-(6-(3-(benciloxi)naftalen-1-il)-4-ciano-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19A mediante el uso de los Intermediarios 18 (1,4 g, 0,0028 mol), 3-(benciloxi)-1-bromonaftaleno (1,77 g, 0,0056 mol), Xantphos (0,32 g, 0,00056 mol), Cs₂CO₃ (2,7 g, 0,0084 mol), Tolueno (20 ml) y Pd₂(dba)₃ (0,26 g, 0,00028 mol) para obtener el producto deseado de los Intermediarios 19J (1 gm, 49,06 %). MS (m/z): 728,5 (M+1). HPLC: 80,75 %.

Intermediario 19K: 4,4'-(4-ciano-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-1,3-diil)bis(piperazina-1-carboxilato) de di-terc-butilo: A una solución del Intermediario 18A (0,4 g, 0,00075 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) purgado en gas nitrógeno durante 20 min, se añadió 1-bromonafteno (0,22 ml, 0,0015 mmol), terc.butóxido de sodio (0,29 g, 0,0030 mmol) y r-BINAP (0,093 g, 0,00015 mmol) durante un periodo de 10 min y se agitó en atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió Pd₂(dba)₃ (0,068 g, 0,000075 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 130 C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite y se filtró, se evaporó al vacío reducido para obtener residuos brutos que se purificaron mediante cromatografía en columna mediante el uso de MeOH: DCM (5 %) para obtener el Intermediario 19K (0,34 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,21-8,18 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,47-7,63 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,62-3,56 (m, 13 H), 3,53 (bs, 5H), 2,85 (bs, 2 H), 1,49 (s, 18H). MS (m/z): 554,37[M+H]⁺.

Intermediario 19L B: 4,4'-(6-(benzo[b]tiofen-4-il)-4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-1,3-diil)bis(piperazina-1-carboxilato) de di-terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19K mediante el uso del Intermediario 18A (0,4 g, 0,00075 mmol) y 4-bromobenzo[b]tiofeno (0,31 ml, 0,0015 mmol) para obtener el Intermediario 19L (0,3 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,62-7,59 (m, 1H), 7,45-7,44 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,62-3,55 (m, 11 H), 3,45-3,32 (m, 7H), 2,82-2,79 (bs, 2 H), 1,49 (s, 18H). MS (m/z): 660,12 [M+H]⁺.

Intermediario 19M: 4-(4-ciano-3-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19K mediante el uso del Intermediario 18B (0,4 g, 0,009 mmol), 1-bromonaftaleno (0,26 ml, 0,0018 mol), terc.butóxido de sodio (0,348 g, 0,0036 mol), r-BINAP (0,112 g, 0,00018 mol) y Pd₂(dba)₃ (0,083 g, 0,00009 mol) para obtener el Intermediario 19M. (0,34 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,21-8,19 (m, 1H), 7,787-7,85(m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,72-3,69 (m, 4H), 3,58-3,55 (m, 4H), 3,55 (bs, 5H), 3,21 (s, 1H), 2,84 (bs, 2H), 2,57-2,55 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). MS (m/z): 568,10[M+H]⁺.

Intermediario 19N: 4-(4-ciano-6-(naftalen-1-il)-3-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftaliridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19K mediante el uso del Intermediario 18C (0,27 g, 0,0006 mmol), 1-bromonaftaleno (0,18 ml, 0,0018 mol), terc.butóxido de sodio (0,243 g, 0,00025 mol), r-BINAP (0,078 g, 0,00016 mol) y Pd₂(dba)₃ (0,057 g, 0,000063 mmol) para obtener el Intermediario 19N como sólido blanco (0,34 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,22-8,19 (m, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 4,37(bs, 2H), 3,63-3,62 (m, 4H), 3,58-3,55 (m, 4H), 3,33 (bs, 6H), 2,80 (bs, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,23 (bs, 6H). MS (m/z): 553,10 [M+H]⁺.

Intermediario 19O: 4-(4-ciano-3-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19K mediante el uso del Intermediario 18D (0,5 g, 0,0010 mmol), 1-bromonaftaleno (0,25 ml, 0,0020 mmol), terc.butóxido de sodio (0,38 g, 0,004 mmol), r-BINAP (0,12 g, 0,0002 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,09 g, 0,00001 mmol) para obtener el Intermediario 19O (0,4 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,21-8,19 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,17-4,14 (m, 2H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,69-3,57 (m, 4 H), 3,56-3,33 (m, 6H), 2,89 (bs, 2H), 2,74-2,68 (m, 1H) 1,54 (s, 9H), 1,25 (s, 6H). MS (m/z): 584,12 [M+H]⁺.

Intermediario 19P: 4-(4-ciano-6-(naftalen-1-il)-3-(4-propionilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19K mediante el uso del Intermediario 18E (0,5 g, 0,0010 mmol), 1-bromonaftaleno (0,25 ml, 0,0020 mmol), terc.butóxido de sodio (0,38 g, 0,004 mmol), r-BINAP (0,12 g, 0,0002 mmol) y Pd2(dba)3 (0,09 g, 0,00001 mmol) para obtener el Intermediario 19P (0,4 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,21-8,18 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,19-7,7 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,62-3,61 (m, 10H), 3,50-3,41 (m, 6 H), 2,64 (bs, 2H), 2,50-2,48 (q, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,30-1,25 (t, 3H) 1,25 (s, 6H). MS (m/z): 610,34 [M+H]⁺.

Intermediario 19Q: 4-(4-ciano-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19K mediante el uso del Intermediario 18F (0,6 g, 0,0011 mmol), 1-bromonaftaleno (0,5 ml, 0,0022 mmol), terc.butóxido de sodio (0,42 g, 0,0044 mmol), r-BINAP (0,13 g, 0,00022 mmol) y Pd2(dba)3 (0,11 g, 0,000011 mmol) para obtener el Intermediario 19Q como sólido blanco (0,4 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,20-8,18 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 4,39 (bs, 2H), 3,71-3,69 (m, 4H), 3,59-3,56 (m, 4H), 3,48 (bs, 1H), 3,40-3,37 (m, 9H), 2,87 (bs, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

Intermediario 19R: 4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-ciano-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19K mediante el uso del Intermediario 18G (0,6 g, 0,0011 mmol), 1-bromonaftaleno (0,5 ml, 0,0022 mmol), terc.butóxido de sodio (0,42 g, 0,0044 mmol), r-BINAP (0,13 g, 0,00022 mmol) y Pd2(dba)3 (0,11 g, 0,000011 mmol) para obtener el Intermediario 19R como sólido blanco (0,4 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,22-8,18 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,45-7,2 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 4,34 (bs, 2H), 3,78-3,75 (m, 2H), 3,65-3,56 (m, 11H), 3,35 (bs, 5H), 2,68 (bs, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). MS (m/z): 596,20[M+H]⁺.

Intermediario 19S: 4-(6-(8-cloronaftalen-1-il)-4-ciano-1-(2,6-dimetilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19K mediante el uso del Intermediario 15 (0,6 g, 0,00131 mol), 1-bromo-8-cloro naftaleno (0,47 g, 0,0019 mol), terc.butóxido de sodio (0,44 g, 0,0039 mol), r-BINAP (0,13 g, 0,00013 mol) y Pd2(dba)3 (0,11 g, 0,000013 mol) para obtener el Intermediario 19S (0,4 g). 618,29 [M+H]⁺.

Intermediario 19T: (S)-4-(6-(8-cloronaftalen-1-il)-4-ciano-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19K mediante el uso del Intermediario 15 (0,6 g, 0,00131 mol), 1-bromo-8-cloro naftaleno (0,47 g, 0,0019 mol), terc.butóxido de sodio (0,44 g, 0,0039 mol), r-BINAP (0,13 g, 0,00013 mol) y Pd2(dba)3 (0,11 g, 0,000013 mol) para obtener el Intermediario 19S (0,35 g). 618,29 [M+H]⁺.

Intermediario 19U: (S)-4-(4-ciano-6-(3-hidroxiftalen-1-il)-3-((1-metil pirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19K mediante el uso del Intermediario 17 (0,6 g, 0,00131 mol), 3 hidroxil-1-bromo naftaleno (0,43 g, 0,0019 mol), terc.butóxido de sodio (0,44 g, 0,0039 mol), r-BINAP (0,13 g, 0,00013 mol) y Pd2(dba)3 (0,11 g, 0,000013 mol) para obtener el Intermediario 19U (0,38 g). 599,33[M+H]⁺.

Intermediario 19V: (S)-4-(4-ciano-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(quinazolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19K mediante el uso del Intermediario 17 (0,6 g, 0,0013 mol), 4-bromoquinazolina (0,41 g, 0,0019 mol), terc.butóxido de sodio (0,44 g, 0,0039 mol), r-BINAP (0,13 g, 0,00019 mol) y Pd2(dba)3 (0,11 g, 0,000013 mol) para obtener el Intermediario 19V como sólido blanquecino (0,28 g). 585,33 [M+H]⁺.

Intermediario 19W: (S)-4-(4-ciano-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(quinolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19K mediante el uso del Intermediario 17 (0,6 g, 0,0013 mol), 4-bromoquinolina (0,4 g, 0,0019 mol), terc.butóxido de sodio (0,44 g, 0,0039 mol), r-

BINAP (0,13 g, 0,00013 mol) y Pd₂(dba)₃ (0,11 g, 0,000013 mol) para obtener el Intermediario 19W como sólido blanquecino (0,39 g). 584,50 [M+H]⁺.

Intermediario 19X: (S)-4-(4-ciano-6-(isoquinolin-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19K mediante el uso del Intermediario 17 (0,6 g, 0,0013 mol), 1-bromoisquinolina (0,4 g, 0,0019 mol), terc.butóxido de sodio (0,44 g, 0,0039 mol), r-BINAP (0,13 g, 0,00013 mol) y Pd₂(dba)₃ (0,11 g, 0,000013 mol) para obtener el Intermediario 19W como sólido blanquecino (0,39 g). 584,30 [M+H]⁺.

Intermediario 19Y: (S)-4-(4-ciano-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19K mediante el uso del Intermediario 17 (0,6 g, 0,0013 mol), 1-bromo naftaleno (0,4 g, 0,0019 mol), terc.butóxido de sodio (0,44 g, 0,0039 mol), r-BINAP (0,13 g, 0,00013 mol) y Pd₂(dba)₃ (0,11 g, 0,000013 mol) para obtener el Intermediario 19Y como sólido blanquecino (0,41 g). 583,20 [M+H]⁺.

Intermediario 19Z: 4-(4-ciano-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: : Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19K mediante el uso del Intermediario 18 (0,6 g, 0,0012 mol), 1-bromo naftaleno (0,37 g, 0,00018 mol), terc.butóxido de sodio (0,4 g, 0,0036 mol), r-BINAP (0,075 g, 0,00012 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,11 g, 0,000012 mol) para obtener el Intermediario 19Z (0,36 gm). 622,35 [M+H]⁺.

Intermediario 20: 4-(4-ciano-3-morfolino-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: : Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19K mediante el uso del Intermediario 11 (0,5 g, 0,001 mol), 1-bromo naftaleno (0,36 g, 0,0017 mol), terc.butóxido de sodio (0,39 g, 0,0035 mol), r-BINAP (0,072 g, 0,0001 mol) y Pd₂(dba)₃ (0,11 g, 0,00001 mol) para obtener el Intermediario 20 (~0,4 gm). 555,28 [M+H]⁺.

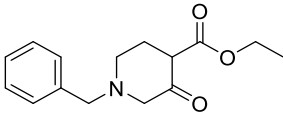
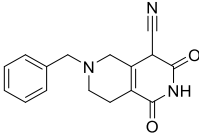
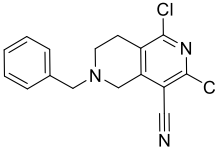
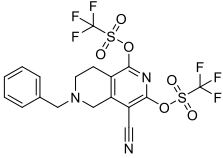
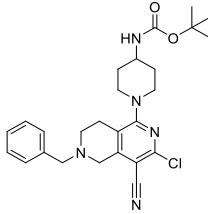
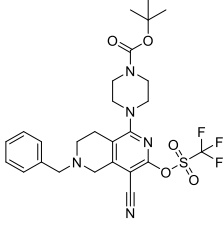
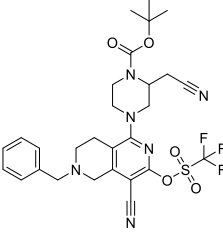
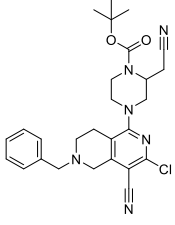
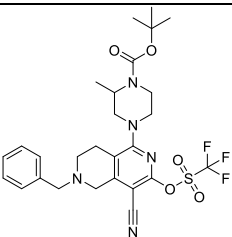
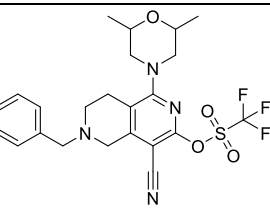
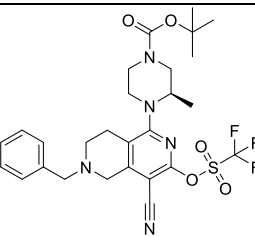
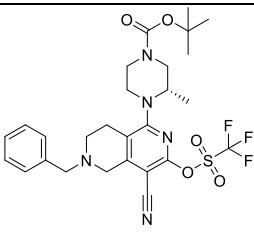
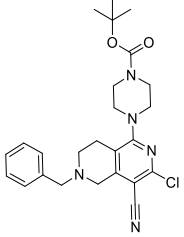
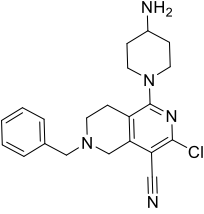
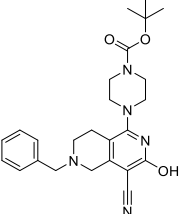
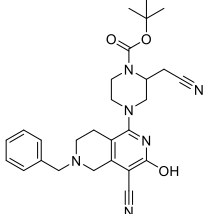
Intermediario 20A: 4-(4-ciano-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Intermediario 19K mediante el uso del Intermediario 18H (0,5 g, 0,0014 mol), 1-bromo naftaleno

(0,45 g, 0,0021 mol), terc.butóxido de sodio (0,48 g, 0,0043 mol), r-BINAP (0,09 g, 0,00014 mol) y Pd2(dba)3 (0,13 g, 0,000014 mol) para obtener el Intermediario 20A (0,38 gm). 470,25 [M+H]⁺.

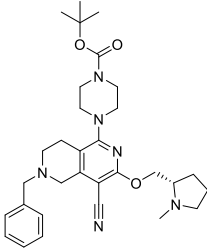
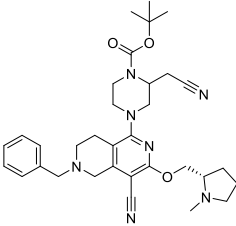
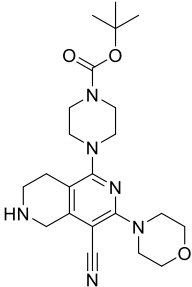
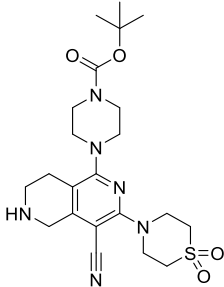
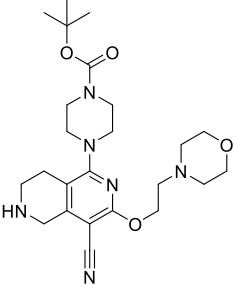
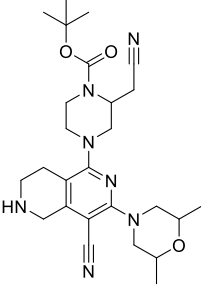
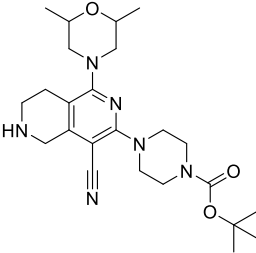
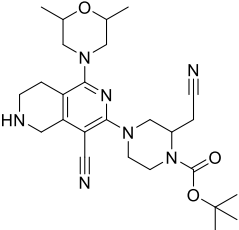
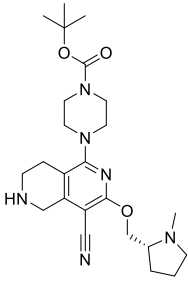
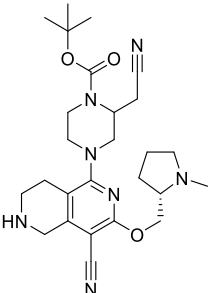
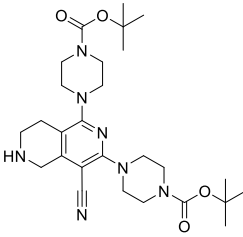
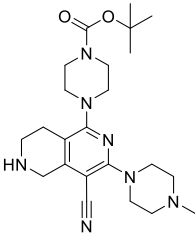
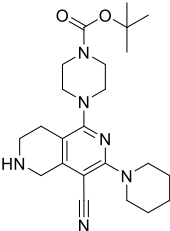
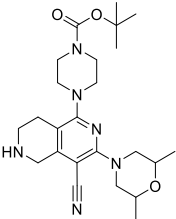
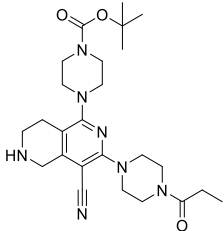
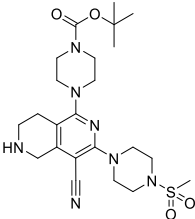
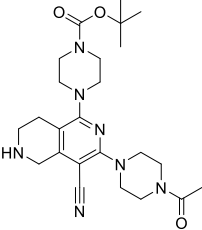
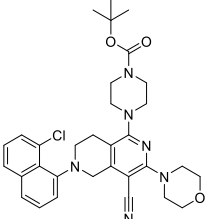
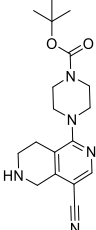
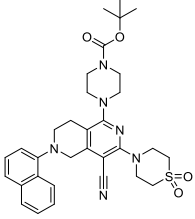
Procedimiento general para la desprotección (Método 20)

En RBF de cuello único, una solución deseada de los Intermediarios 19A a 19Z, 20 y 20A (cantidad como se mencionó anteriormente) en DCM se añadió ácido trifluoroacético (TFA) o dioxano en HCl a 0 °C durante 1-2 horas. La finalización de la reacción se comprobó mediante TLC mediante el uso de metanol: DCM (5 %) y 1 gota de amoníaco metanólico. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener un sólido bruto de compuestos desprotegidos, que se usaron para la siguiente etapa sin ninguna purificación o caracterización.

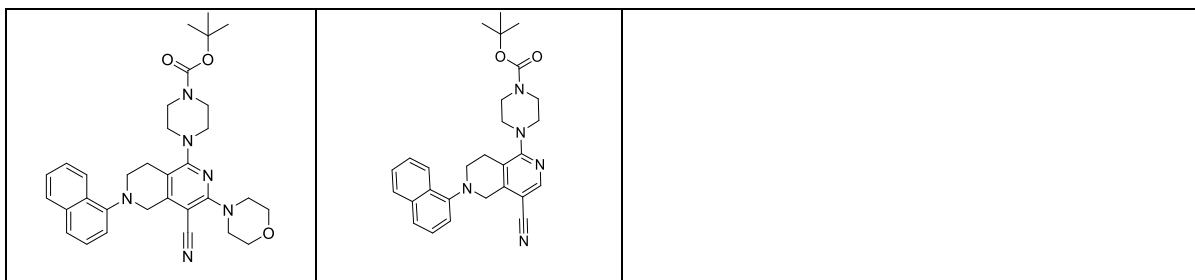
Tabla-3

Int 1	Int 2	Int 3	Int 4A
			
Int 5	Int 5A	Int 5B	Int 5C
			
Int 5D	Int 5E	5F	5G
			
5H	Int 6	Int 6A1	Int 6A2
			

Int 6B	Int 6C	6D	6E
6F	6G	6H	6I
6J	Int 7	Int 7A	Int 7B
Int 7C	7D	7E	7F
7G	Int 8	Int 9A	Int 9B
Int 10A	Int 10B	Int 11	Int 12

			
Int 13/14	Int 14	Int 15	Int 16
			
Int 17	Int 18	18A	18B
			
18C	18D	18E	18F
			
18G	Int 19A	18H	Int 19B
			
Int 19 C	Int 19D	Int 19E	Int 19F

Int 19G	Int 19H	Int 19I	Int 19J
19K	19L	19M	19N
19O	19P	19Q	19R
19S	19T	19U	19V
19W	19X	19Y	19Z
20	20A		



PARTE B - PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

Ejemplo 1: 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-(1,1-dioxidotiormolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: En el RBF de 100 ml de un solo cuello, al intermediario desprotegido del Método 20 (0,2 g, 0,39 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DIEPA (0,21 ml, 1,17 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. El cloruro de acrililo (0,06 ml, 0,79 mmol) en DCM (3 ml) se añadió lentamente a la solución anterior a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 minutos. La finalización de la reacción se verificó mediante TLC mediante el uso de MeOH: DCM (5 %). La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se agitó toda la solución durante 10 minutos y a continuación se aisló la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (10 ml X 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de MeOH al 2-3 % en DCM como fase móvil. Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para obtener el producto deseado (0,065 gm, 29,94 %). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,25 (m, 5H), 6,59 (dd, 1H), 6,34 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74(m, 7H), 3,24(m, 4H), 3,08(t, 2H), 2,54(t, 4H), 2,35(d, 3H), 1,25 (s, 1H), 1,19(s, 1H). MS (m/z): 557,2 [M+H]⁺. HPLC pureza: 95,88 %.

Ejemplo 2: 1-(4-acriloilpiperazina-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-morfolino-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 19A para obtener 0,06 g de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-morfolino-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,36-7,33 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 1H), 6,35-6,31 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,79-3,77 (bs, 4H), 3,70-3,66 (bs, 4H), 3,36 (bs, 4H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,61-

2,59 (bs, 4H), 2,51 (bs, 3H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,06-2,-01 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 3H). MS (m/z): 543,2 [M+H]⁺. HPLC pureza: 96,69 %.

Ejemplo 3: 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-(2-morfolinoetoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso de Intermediario 19D para obtener 0,17 g de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-(2-morfolinoetoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,36-7,33 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 1H), 6,35-6,31 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,79-3,77 (bs, 4H), 3,70-3,66 (bs, 4H), 3,36 (bs, 4H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,61-2,59 (bs, 4H), 2,51 (bs, 3H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,06-2,-01 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 3H). MS (m/z): 553,3 [M+H]⁺. HPLC pureza: 96,11 %.

Ejemplo 4: 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(2-morfolinoetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 19E para obtener 0,1 g de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(2-morfolinoetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,36-7,33 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 1H), 6,35-6,31 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,79-3,77 (bs, 4H), 3,70-3,66 (bs, 4H), 3,36 (bs, 4H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,61-2,59 (bs, 4H), 2,51 (bs, 3H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,06-2,-01 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 3H). MS (m/z): 587,3 [M+H]⁺. HPLC pureza: 96,11 %.

Ejemplo 5: 3-(4-acriloilpiperazin-1-il)-1-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 19H para obtener 0,12 g de 3-(4-acriloilpiperazin-1-il)-1-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,36-7,33 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 1H), 6,35-6,31 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,79-3,77 (bs, 4H), 3,70-3,66 (bs, 4H), 3,36 (bs, 4H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,61-2,59 (bs, 4H), 2,51 (bs, 3H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,06-2,-01 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 3H), MS (m/z): 537,3 [M+H]⁺, HPLC pureza: 98,23 %.

Ejemplo 6: 3-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-(2,6-dimetilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó

mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 para obtener 0,1 g de 3-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-(2,6-dimetilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,36-7,33 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 1H), 6,35-6,31 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,79-3,77 (bs, 4H), 3,70-3,66 (bs, 4H), 3,36 (bs, 4H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,61-2,59 (bs, 4H), 2,51 (bs, 3H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 3H), MS (m/z): 571,3 [M+H]⁺, HPLC pureza: 98,08 %.

Ejemplo 7: 3-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-1-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 19F para obtener el producto deseado (0,04 gm, 17,03 %). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,25 (m, 5H), 6,59 (dd, 1H), 6,34 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (m, 7H), 3,24 (m, 4H), 3,08 (t, 2H), 2,54 (t, 4H), 2,35 (d, 3H), 1,25 (s, 1H), 1,19 (s, 1H). MS (m/z): 576,2 [M+H]⁺. HPLC pureza: 95,4 %.

Ejemplo 8: (S)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 para obtener (S)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,05 g, 12 %) como sólido blanquecino. ¹H-NMR (400 MHz) (CDCl₃): 7,77 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 6,37-6,32 (m, 1H), 5,85-5,71 (m, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,59-4,51 (m, 2H), 3,94-3,80 (m, 2H), 3,81-3,65 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,28-2,24 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,41-1,37 (m, 2H), MS (m/z): 571,2 (M+1), HPLC pureza: 94,39 %.

Ejemplo 9: (S)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(3-hidroxinaftalen-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 para obtener el producto deseado de (S)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(3-hidroxinaftalen-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,035 g) como sólido blanco. ¹H-NMR (400 MHz) (CDCl₃): 7,98 (d,

$J = 6,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,59-6,53 (m, 1H), 6,35-6,32 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 5,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,33,4,30 (m, 2H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,78-3,61 (m, 4H), 3,36-3,33 (m, 5H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,83-2,79 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,82-1,81 (m, 1H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,44-1,41 (m, 2H), MS (m/z): 553,5 (M+1), HPLC pureza: 94,12 %.

Ejemplo 10: (S)-1-(4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(quinazolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Al RBF de dos cuellos de 100 ml, a una suspensión de clorhidrato de trietilamina (S)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)-6-(quinazolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,3 g, 0,00062 mol) en acetato de etilo (1,8 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (0,7 ml, 0,00496 mol), ácido 2-fluoroprop-2-enoico (0,11 g, 0,00124 mol) y T3P (1,2 ml, 0,00186 mol, 50 % en peso de acetato de etilo). La mezcla se calentó hasta 15 °C durante 30 min y la mezcla de reacción se diluyó con carbonato de sodio acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 2) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el residuo bruto. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa; columna: Waters Xbridge C18 150 x 50 mm x 10 µm, fase móvil: A [agua (NH₄HCO₃ 10 mM)], B (ACN), B %: 42 %–72 %, 11,5 min); para proporcionar (S)-1-(4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(quinazolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,065 gm, 18,83 %). MS (m/z): 557,2 (M+1).

Ejemplo 11: (S)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(vinilsulfonil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: En un RBF de 100 ml de dos cuellos, a una suspensión de clorhidrato de (S)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,32 g, 0,00062 mol) en DCM (4 ml) se añadió TEA (0,26 ml, 0,00186 mol) a 0 °C. Después de 5 min, la solución de cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,1 ml, 0,00124 mol) en DCM (8,8 ml) se añadió gota a gota y se agitó a TA durante 12 horas. La finalización de la reacción se verificó mediante TLC mediante el uso de metanol: DCM (5 %) y 1 gota de amoníaco metanólico como fase móvil. El RM se concentró a presión reducida para obtener una masa bruta que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 100-200 mesh) mediante el uso de MeOH al 5-8 % en DCM como

fase móvil para proporcionar (S)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(vinilsulfonil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,04 g, 10,6 %) como sólido blanco ¹H-NMR (400 MHz) (CDCl₃): 7,79-7,76 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,57-7,44 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,49-6,47 (m, 1H), 6,33-6,29 (m, 1H), 6,15-6,11 (m, 1H), 5,21 (bs, 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, 2H), 3,67-3,55 (m, 4H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,16-2,86 (m, 6H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,36-2,32 (m, 2H), 2,13-2,07 (m, 2H), MS (m/z): 607,4 (M+1), HPLC pureza: 92,22 %.

Ejemplo 12: 6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-(4-(2-fluoroacrilol)-3-metilpiperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo:

Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 10 para obtener el producto bruto que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa; columna: Sunfire C18150 x 50 mm x 10 µm, fase móvil: A [agua (NH₄HCO₃ 10 mM)], B (ACN), B %: 42 %–72 %; para proporcionar 6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-((R)-4-(2-fluoroacrilol)-3-metilpiperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,16 gm, 22,4 %). ¹H-NMR (400 MHz) (CDCl₃): 7,79-7,76 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 5,35-5,14 (m, 2H), 4,80-4,69 (m, 2H), 4,62-4,51 (m, 3H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,75-3,55 (m, 4H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,34-2,53 (m, 8H), 2,29-1,99 (m, 4H), 1,50-1,19 (m, 3H), MS (m/z): 603,2 (M+1), HPLC pureza: 96,3 % (considerada con fracciones diastereoméricas).

Ejemplo 13: 1-(4-acrilol-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 19C para obtener 0,85 g de 1-(4-acrilol-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. La mezcla racémica (0,8 g) se aisló mediante separación quiral mediante el uso de CHIRALCEL-ODH (4,6 X 250 mm) 5 µm y fase móvil; acetonitrilo (100 %) para proporcionar 0,33 g y 0,36 g de isómeros 1 e isómero 2 respectivamente como ejemplo 14 y ejemplo 15. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,36-7,33 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 1H), 6,35-6,31 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,79-3,77 (bs, 4H), 3,70-3,66 (bs, 4H), 3,36 (bs, 4H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,61-2,59

(bs, 4H), 2,51 (bs, 3H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,06-2,-01 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 3H), MS (m/z): 576,2 [M+H]⁺, HPLC pureza: 96,72 %.

Ejemplo 14: 1-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,36-7,33 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 1H), 6,35-6,31 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,79-3,77 (bs, 4H), 3,70-3,66 (bs, 4H), 3,36 (bs, 4H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,61-2,59 (bs, 4H), 2,51 (bs, 3H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,06-2,-01 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 3H), MS (m/z): 576,2 [M+H]⁺, HPLC pureza: 97,62 %.

Ejemplo 15: 1-((R)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,36-7,33 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 1H), 6,35-6,31 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,79-3,77 (bs, 4H), 3,70-3,66 (bs, 4H), 3,36 (bs, 4H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,61-2,59 (bs, 4H), 2,51 (bs, 3H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,06-2,-01 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 3H), MS (m/z): 576,2 [M+H]⁺, HPLC pureza: 97,31 %.

Ejemplo 16: 1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1. Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para obtener el producto deseado (0,61 gm, 34,51%). ¹H-NMR (400 MHz) (CDCl₃): 8,20-8,17 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 6,42-6,35 (m, 1H), 5,84-5,77 (m, 1H), 4,94-4,91 (m, 2H), 4,49-4,41 (m, 4H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,58-3,31 (m, 7H), 3,02-2,98 (m, 5H), 2,25-2,23 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 3H), 1,41-1,29 (m, 1H), MS (m/z): 576,25 (M+1), HPLC pureza: 95,04 %.

Ejemplo 17: 1-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se aisló 1-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,13 g) mediante separación quiral mediante el uso de CHIRALCEL-ODH (4,6 X 250 mm) 5 μm y fase móvil; acetonitrilo (100 %) de la mezcla racémica de 1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,57 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃,

400 MHz): δ 8,19-8,17 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,64 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,52-7,51 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,18 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,61 (bs, 1H), 6,40 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,09 (bs, 1H), 4,86 (bs, 2H), 4,51-4,43 (m, 4H), 4,01-3,84 (m, 4H), 3,59-3,35 (m, 4H), 3,23-3,11 (m, 2H), 3,01-2,96 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,41-1,36 (m, 1H). MS (m/z): 576,5 [$M+H$]⁺. HPLC pureza: 96,8 %.

Ejemplo 18: 1-((R)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se aisló 1-((R)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,125 g) mediante separación quiral mediante el uso de CHIRALCEL-ODH (4,6 X 250 mm) 5 μ m y fase móvil; acetonitrilo (100 %) de la mezcla racémica de 1-(4-acriloil-3-(canometil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,57 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,19-8,17 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,64 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,44-7,43 (m, 1H), 7,18 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,60 (bs, 1H), 6,40 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,11-5,05 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 1H), 4,53-4,39 (m, 4H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,63 (bs, 2H), 3,36-3,33 (m, 4H), 3,11-3,10 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,26-2,14 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,37-1,32 (m, 1H). MS (m/z): 576,5 [$M+H$]⁺. HPLC pureza: 93,99 %.

Ejemplo 19: 1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 19J para obtener 1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo, se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa; columna: Sunfire C18 150 x 50 mm x 10 μ m, fase móvil: A [agua (NH₄HCO₃ 10 mM)], B (ACN), B %: 42 %–72 %) para proporcionar 1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,05 g) como sólido blanco. ¹H-NMR (400 MHz) (CDCl₃): 8,00-7,96 (m, 1H), 7,64 (m, J = 6 Hz, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,55 (bs, 1H), 6,37 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,01-4,92 (m,

1H), 4,59-4,58 (m, 1H), 4,34-4,26 (m, 3H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,76-3,64 (m, 2H), 3,44-3,24 (m, 4H), 2,95-2,79 (m, 5H), 2,71 (s, 3H), 2,49 (bs, 2H), 2,10-1,99 (m, 3H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,62-1,60 (m, 1H). MS (m/z): 592,5 (M+1). HPLC pureza: 98,62 %.

Ejemplo 20: 1-(3-(cianometil)-4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. : Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 para proporcionar el residuo bruto. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa; columna: Sunfire C18 150 x 50 mm x 10 µm, fase móvil: A [agua (NH₄HCO₃ 10 mM)], B (ACN), B %: 42 %–72 %; para proporcionar 1-(3-(cianometil)-4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,09 gm, 26,6 %). 1H-NMR (400 MHz) (CDCl₃): 8,19-8,17 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,48-5,36 (m, 1H), 5,28-5,23 (m, 1H), 4,92 (bs, 2H), 4,50-4,43 (m, 3H), 4,09-3,95 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,56-3,31 (m, 6H), 3,09-2,71 (m, 8H), 2,31-2,15 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,43-1,41 (m, 1H). MS (m/z): 594,4 (M+1). HPLC pureza: 95,35 %.

Ejemplo 21: (S)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(isoquinolin-4-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 para obtener un residuo bruto. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa; columna: Sunfire C18 150 x 50 mm x 10 µm, fase móvil: A [agua (H₄HCO₃ 10 mM)], B (ACN), B %: 42 %–72 %; para proporcionar (S)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(isoquinolin-4-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,04 gm, 12 %). 1H-NMR (400 MHz) (CDCl₃): 9,05 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 6,35 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47-4,33 (m, 4H), 3,84-3,73 (m, 4H), 3,49-3,44 (m, 6H), 3,19 (bs, 1H), 2,87-2,80 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 2H). MS (m/z): 538,5 (M+1). HPLC pureza: 97,64 %.

Ejemplo 22: (S)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(quinolin-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 para

obtener residuos brutos. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa; columna: Sunfire C18 150 x 50 mm x 10 μ m, fase móvil: A [agua (NH_4HCO_3 10 mM)], B (ACN), B %: 42 %–72 %); para proporcionar (S)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(isoquinolin-4-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,04 gm, 12 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3): 9,05 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 6,35 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,47-4,33 (m, 4H), 3,84-3,73 (m, 4H), 3,49-3,44 (m, 6H), 3,19 (bs, 1H), 2,87-2,80 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 2H). MS (m/z): 538,5 ($M+1$). HPLC pureza: 97,64 %.

Ejemplo 23: 1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo:

Para el Intermediario 9 (8 g, 0,014 mol) en DCM (80 ml) se añadió DIPEA (5,1 ml, 0,028 mol) a 0 °C. Después de 5 min, la solución de cloruro de acrililo (1,7 ml, 0,021 moles) en DCM (15 ml) se añadió gota a gota y se agitó durante 30 min a 0 °C. La finalización de la reacción se verificó mediante TLC mediante el uso de metanol: DCM (5 %) como fase móvil. Se añadió solución saturada de NaHCO_3 (20 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante más 15 min y a continuación se extrajo con DCM (20 ml X 3). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para obtenerse, se purificó mediante HPLC preparativa; columna: TriArt C18*250*20*mm*5 μ m fase móvil: NH_3 al 0,1 % en H_2O B: ACN(25:75) para proporcionar 1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (1,2 g). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3): 7,77 -7,75 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,28-7,19 (m, 1H), 6,59 (bs, 1H), 6,37 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,65-4,54 (m, 1H), 4,32-4,12 (m, 2H), 3,90-3,82 (m, 4H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,45-3,47 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 4H), 2,52-2,42 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 1,87-1,85 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,76-1,72 (m, 6H). MS (m/z): 610,4 ($M+1$). HPLC pureza: 97,16 %.

Mezcla racémica de 1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (1,2 g) se sometió a separación quiral mediante el uso de CHIRALCEL-ODH (4,6 X 250 mm) 5 μ m y fase móvil; acetonitrilo (100 %): 0,1 %

de DEA para obtener 1-((R)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (Isómero 1) (0,51 g) y 1-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (Isómero 2) (0,49 g)

Ejemplo 24: 1-((R)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (Isómero 1): ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,78-7,75 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52-7,51 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,63-6,56 (m, 1H), 6,39 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,12-5,10 (m, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,38-4,29 (m, 2H), 4,01-3,83 (m, 3H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 1H), 3,22-3,05 (m, 4H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,35-2,33 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,88-1,73 (m, 1H). MS (m/z): 610,4 [M+H]⁺. HPLC pureza: 97,6 %. pureza quiral: 99,01 %.

Ejemplo 25: 1-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-(8-cloronaftalen-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (Isómero 2) (Cpt A): ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,78-7,76 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,59-6,56 (m, 1H), 6,39 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,12 (bs, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,42-4,29 (m, 2H), 4,01-3,83 (m, 3H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,23-3,04 (m, 4H), 2,91-2,77 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 2H), 2,01-1,73 (m, 5H). MS (m/z): 610,4 [M+H]⁺. HPLC pureza: 98,9 %, pureza quiral: 99,6 %

Ejemplo 26: 6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-(3-(cianometil)-4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: A una suspensión de clorhidrato de 6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-(3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (1,8 g, 0,00324 mol) en acetato de etilo (10,8 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (3,6 ml, 0,02592 mol), ácido 2-fluoroprop-2-enoico (0,58 g, 0,00647 mol) y T3P (6,2 ml, 0,00972 mol, 50 % en peso en acetato de etilo). La mezcla se calentó hasta 15 °C durante 30 min y la mezcla de reacción se diluyó con carbonato de sodio acuoso saturado (40 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml X 2) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato

de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el residuo bruto. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa; columna: Sunfire C 18 150 × 50 mm × 10 µm, fase móvil: A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM), B: ACN, B %: 25 %–55 %, para proporcionar 6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-(3-(cianometil)-4-(2-fluoroacrilil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,42 g, 20,64 %).

Ejemplo 27: 6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-((S)-3-(cianometil)-4-(2-fluoroacrilil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se aisló 6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-((S)-3-(cianometil)-4-(2-fluoroacrilil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,075 g, pureza quiral: 99 %) mediante separación quiral mediante el uso de CHIRALCEL-ODH (4,6 X 250 mm) 5 µm y fase móvil; acetonitrilo (100 %) de la mezcla racémica de 6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-(3-(cianometil)-4-(2-fluoroacrilil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,42 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,79-7,76 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 5,48-5,36 (m, 1H), 5,28-5,23 (m, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,38-4,27 (m, 2H), 4,09-3,81 (m, 3H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,29-3,10 (m, 4H), 2,99-2,89 (m, 2H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,89-1,61 (m, 3H), 1,29-1,23 (m, 1H). MS (m/z): 628,3 [M+H]⁺. pureza de HPLC: 97,6 %.

Ejemplo 28: 6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-((R)-3-(cianometil)-4-(2-fluoroacrilil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se aisló 6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-((R)-3-(cianometil)-4-(2-fluoroacrilil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,095 g, pureza quiral: 99 %) mediante separación quiral mediante el uso de CHIRALCEL-ODH (4,6 X 250 mm) 5 µm y fase móvil; acetonitrilo (100 %) a partir de la mezcla racémica de 6-(8-cloronaftalen-1-il)-1-(3-(cianometil)-4-(2-fluoroacrilil)piperazin-1-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,42 gm). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,79-7,76 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 5,48-5,36 (m, 1H), 5,28-5,23 (m, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,38-4,27 (m, 2H), 4,09-3,81

(m, 3H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,29-3,10 (m, 4H), 2,99-2,89 (m, 2H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,89-1,61 (m, 3H), 1,29-1,23 (m, 1H). MS (m/z): 628,3 [M+H]⁺. HPLC pureza: 97,6 %.

Ejemplo 29: 1-(4-acriloilpiperazina-1-il)-6-bencil-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Una solución de intermediario 4 (0,2 g, 0,5 mmol) se disolvió en DCM seco (10 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,3 g, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C. Se añadió cloruro de acrililo (0,053 g, 0,6 mmol) gota a gota en la mezcla de reacción y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto sólido del título, rendimiento (20 mg). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,36-7,29 (m, 5H), 6,60-6,54 (m, 1H), 6,34-6,30 (m, 1H), 5,75-5,73 (m, 1H), 3,80 (s, 4H), 3,68-3,65 (m, 4H), 3,43-3,41 (m, 4H), 2,67-2,59 (m, 4H), MS (m/z): 422,19 [M+H]⁺, HPLC pureza: 97,38 %.

Ejemplo 30: N-(1-(6-bencil-3-cloro-4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperidin-4-il)acrilamida: Una solución de intermediario 7 (0,2 g, 52 μmol) se disolvió en DCM seco (10 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,23 g, 157 μmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C. Se añadió cloruro de acrililo (0,2 g, 62 μmol) gota a gota en la mezcla de reacción y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto sólido del título, rendimiento (25 mg). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,32 (s, 1H), 7,36-7,34 (m, 5H), 6,31-6,27 (m, 1H), 6,09-6,03 (m, 1H), 5,67-5,65 (m, 1H), 5,43-5,41 (d, 1H), 4,41-4,08 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,75-3,71 (m, 4H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 4H), 2,08-2,03 (m, 2H), MS (m/z): 402,21 [M+H]⁺, HPLC pureza: 97,00 %.

Ejemplo 31: N-(1-(6-bencil-4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperidin-4-il)acrilamida: Una solución de Intermediario 6 (0,12 g, 31 μmol) se disolvió en DCM seco (10 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,17 g, 91 μmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C. Se añadió cloruro de acrililo (0,033 g, 35 μmol) gota a gota en la mezcla de reacción y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La

capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto sólido del título, rendimiento (25 mg). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,36-7,27 (m, 5H), 6,30-6,27 (m, 1H), 6,08-6,03 (m, 1H), 5,67-5,65 (m, 1H), 5,43-5,41(d, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,80 (s, 4H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,09-3,04 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 5H), 2,21-2,02 (m, 3H), MS (m/z): 436,12 [M+H]⁺, HPLC pureza: 96,25 %.

Ejemplo 32: 1,3-bis(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso de Intermediario 7D para obtener 20 mg de 1,3-bis(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,38-7,26 (m, 5H), 6,57-6,53 (m, 2H), 6,34-6,31 (m, 2H), 5,75-5,73 (m, 2H), 3,81-3,61 (m, 9H), 3,33 (s, 4H), 2,63 (s, 4H), 1,53-1,50 (m, 2H), 1,42-1,41 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 4H) 526,27 [M+H]⁺, HPLC Pureza: 97,67 %

Ejemplo 33 acrilato de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-ilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso de Intermediario 6A1 para obtener 50 mg de acrilato de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-ilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 500 MHz): δ 7,37-7,33 (m, 4H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 6,60-6,53 (m, 1H), 6,37-6,29 (m, 2H), 6,12-6,10 (m, 1H), 5,75-5,72 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,77 (bs, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,66 (bs, 2H), 3,40 (bs, 4H), 2,70-2,66 (m, 4H), MS (m/z): 458,25 [M+H]⁺, HPLC pureza: 96,00 %.

Ejemplo 34: 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-morfolino-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso de Intermediario 6B para obtener 70 mg de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-morfolino-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,36(m, 4H), 7,30(m, 1H), 6,58(m, 1H), 6,33(m, 1H), 5,74(m, 1H), 3,81(m, 4H), 3,77(s, 4H), 3,71(m, 2H), 3,66(s, 2H), 3,60(m, 4H), 3,34(s, 4H), 2,60(s, 4H), MS (m/z): 473 [M+H]⁺, HPLC pureza: 99,75 %.

Ejemplo 35: 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso de

Intermediario 6D para obtener 30 mg de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,39-7,33 (m, 4H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,61-6,55 (m, 1H), 6,34-6,30 (m, 1H), 5,74-5,71 (m, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,66-3,64 (m, 6H), 3,33 (bs, 4H), 2,59(bs, 4H), 2,55-2,53 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), HPLC Pureza: 99,06 %

Ejemplo 36: 1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-bencil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 para obtener 70 mg de 1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-6-bencil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,33 (m, 5H), 6,57(m, 1H), 6,35(m, 1H), 5,79(m, 1H), 3,86(m, 1H), 3,77(m, 2H), 3,66(m, 7H), 3,53(s, 1H), 3,22(s, 1H), 2,91(q, 2H), 2,73(m, 2H), 2,67(m, 2H), 2,60(m, 4H), 2,52(s, 2H), 2,37(s, 3H), MS (m/z): 525 [M+H]⁺, HPLC pureza: 97,00 %.

Ejemplo 37: 6-(1-naftoil)-1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 para obtener 40 mg de 6-(1-naftoil)-1-(4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,93-7,80 (m, 3H), 7,54-7,32 (m, 4H), 6,59-6,51 (m, 1H), 6,42-6,34 (m, 1H), 5,84-5,78 (m, 1H), 4,44-4,42 (m, 2 H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 4H), 3,64-3,61 (m, 4H), 3,29-3,21 (m, 2H), 2,95-2,77 (m, 4H), 2,61-2,57(m, 1H), 2,54-2,49 (s, 4H), 2,47-2,46 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), HPLC Pureza: 88,73 %

Ejemplo 38: (S)-1-(4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 7F para obtener 95 mg de (S)-1-(4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,39-7,27 (m, 5H), 6,65-6,51 (m, 1H), 6,36-6,30 (m, 1H), 5,76-5,71 (m, 1H), 4,00-4,04 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 3H), 3,66-3,61 (m, 4H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,37-3,25 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 2,12-1,88 (m, 3H), 1,24 (s, 3H), MS (m/z): 500,02 [M+H]⁺, HPLC pureza: 95 %.

Ejemplo 39: (R)-1-(4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 7E para obtener 114 mg de (R)-1-(4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 500 MHz): δ 7,39-7,35 (m, 4H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,64-6,50 (m, 1H), 6,35-6,30 (m, 1H), 5,77-5,71 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 3,99-3,97 (m, 2H), 3,83-3,64 (m, 4H), 3,62-3,35 (m, 4H), 3,31-3,17 (m, 3H), 2,67-2,65 (m, 4H), 2,62-2,53 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,15-1,14 (m, 3H), MS (m/z): 500 [M+H]⁺, HPLC pureza: 96,42 %.

Ejemplo 40: 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 6A1 para obtener 30 mg de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 500 MHz): δ 12,13 (bs, 1H), 7,38-7,34 (m, 4H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 6,34-6,31 (m, 1H), 5,77-5,74 (m, 1H), 3,78 (bs, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,53 (bs, 2H), 3,42 (bs, 2H), 2,59-2,54 (m, 4H), MS (m/z): 404 [M+H]⁺, HPLC pureza: 99,79 %.

Ejemplo 41: 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 19M para obtener 113 mg de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 500 MHz): δ 8,21-8,19 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,19-7,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 6,42-6,33 (m, 2H), 6,17-6,12 (m, 1H), 5,86-5,74 (m, 2H), 4,39 (bs, 2H), 3,84 (bs, 2H), 3,75-3,71 (m, 6H), 3,42 (bs, 6H), 2,87 (bs, 2H), 2,65-2,63 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), MS (m/z): 523 [M+H]⁺, HPLC pureza: 95,75 %.

Ejemplo 42: 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 6F para obtener 65 mg 0,065 g de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 500 MHz): δ 7,39-7,33 (m, 4H), 7,30-7,28 (m, 1H), 6,61-6,55 (m, 1H), 6,34-6,29 (m,

1H), 5,73-5,71 (m, 1H), 3,76 (bs, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,65 (bs, 2H), 3,58 (bs, 4H), 3,32 (bs, 4H), 2,59 (bs, 4H), 1,65 (bs, 6H), MS (m/z): 471 [M+H]⁺, HPLC pureza: 99,53 %.

Ejemplo 43: 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 6E para obtener 110 mg de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,35 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,44 (bs, 1H), 7,40-7,35 (m, 4H), 7,33-7,23 (m, 1H), 6,63-6,56 (m, 1H), 6,36-6,31 (m, 1H), 5,77-5,74 (m, 1H), 3,91-3,72 (m, 8H), 3,49-3,44 (m, 4H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,71-2,69 (m, 2H), MS (m/z): 483 [M+H]⁺, HPLC pureza: 99,8 %.

Ejemplo 44: 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-3-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermedio 19N para obtener 150 mg de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-3-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,21(m, 1H), 7,86(m, 1H), 7,62(m, 1H), 7,51(m, 2H), 7,43(m, 1H), 7,19(m, 1H), 6,61(m, 1H), 6,34(s, 1H), 5,75(m, 1H), 4,38(s, 2H), 3,84(s, 2H), 3,72(s, 2H), 3,63(m, 4H), 3,37(m, 6H), 2,83(d, 2H), 1,68(m, 6H), MS (m/z): 507[M+H]⁺, HPLC pureza: 98,89 %.

Ejemplo 45: 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 10A para obtener 52 mg de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-bencil-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,36-7,33 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 1H), 6,35-6,31 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,79-3,77 (bs, 4H), 3,70-3,66 (bs, 4H), 3,36 (bs, 4H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,61-2,59 (bs, 4H), 2,51 (bs, 3H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 3H), MS (m/z): 502 [M+H]⁺, HPLC pureza: 96,86 %.

Ejemplo 46: 1,3-bis(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 19K

para obtener 85 mg de 1,3-bis(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,21-8,18 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 6,63-6,56 (m, 2H), 6,37-6,31 (m, 2H), 5,77-5,73 (m, 2H), 4,40 (s, 2 H), 3,84 (bs, 4H), 3,72 (bs, 4H), 3,68-3,66 (m, 4H), 3,50-3,35 (m, 6H), 2,88(bs, 2H), 562 [M+H]⁺, HPLC Pureza: 98,56 %

Ejemplo 47: 1,3-bis(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(benzo[b]tiofen-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 19L para obtener 60 mg de 1,3-bis(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(benzo[b]tiofen-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,63-7,61(m, 1H), 7,45-7,44(m, 2H), 7,33-7,29(m, 1H), 6,99-6,97(m, 1H), 6,63-6,56 (m, 2H), 6,37-6,31(m, 2H), 5,77-5,72(m, 2H), 4,43(s, 2 H), 3,88(bs, 4H), 3,72-3,66(m, 8H), 3,43-3,40(m, 6H), 2,84-2,82(m, 2H), 568,41[M+H]⁺, HPLC Pureza: 99,38 %

Ejemplo 48: 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-3-(4-propionilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso de Intermediario 19P para obtener 55 mg de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-3-(4-propionilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,21-8,18(m, 1H), 7,88-7,65(m, 1H), 7,64-7,62(m, 1H), 7,53-7,49(m, 2H), 7,45-7,41(m, 1H), 7,21-7,18(m, 1H), 6,64-6,57 (m, 1H), 6,37-6,32(m, 1H), 5,77-5,74(m, 1H), 4,40(s, 2 H), 3,83-3,72(m, 6H), 3,65-3,63(m, 6H), 3,41(bs, 4H), 3,40-3,35(m, 2H), 2,87(s, 2H), 1,20-1,16(m, 3H). 564,11[M+H]⁺. HPLC Pureza: 97,59 %

Ejemplo 49: 3-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-1-(4-propionilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo:

Etapas 1: Se preparó 4-(4-ciano-6-(naftalen-1-il)-1-(4-propionilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso del proceso similar como se describió anteriormente para el Ejemplo 41 con variación necesaria en el material de partida y los reactivos para obtener 150 mg de compuesto del título. 609,34 [M+H]⁺.

Etapas 2: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 (mediante el uso del intermediario de la etapa 1) para obtener

85 mg de 3-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-1-(4-propionilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,21-8,18(m, 1H), 7,88-7,86(m, 1H), 7,64-7,62(m, 1H), 7,53-7,49(m, 2H), 7,46-7,42(m, 1H), 7,19-7,18(m, 1H), 6,63-6,56(m, 1H), 6,36-6,31(m, 1H), 5,76-5,73(m, 1H), 4,40(s, 2 H), 3,84-3,72(m, 6H), 3,67-3,62(m, 6H), 3,40-3,36(m, 6H), 2,88-2,87(m, 2H), 2,43-2,38(m, 2H), 1,22-1,17(m, 3H). 564,52[M+H]⁺.HPLC Pureza: 97,49 %

Ejemplo 50: 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-morfolino-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 para obtener 80 mg de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-morfolino-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,21-8,18(m, 1H), 7,88-7,84(m, 1H), 7,63-7,61(m, 1H), 7,53-7,49(m, 2H), 7,45-7,41(m, 1H), 7,19-7,17(m, 1H), 6,64-6,57(m, 1H), 6,37-6,32(m, 1H), 5,77-5,74(m, 1H), 4,39(s, 2 H), 3,84-3,82(m, 6H), 3,72-3,64(m, 6H), 3,41(bs, 4H), 2,88(s, 2H). 509,44[M+H]⁺.HPLC Pureza: 95,74 %

Ejemplo 51: 3-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 19R para obtener 75 mg de 3-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,21-8,18(m, 1H), 7,88-7,86(m, 1H), 7,64-7,62(m, 1H), 7,52-7,50(m, 2H), 7,45-7,42(m, 1H), 7,19-7,17(m, 1H), 6,64-6,57(m, 1H), 6,37-6,32(m, 1H), 5,77-5,74(m, 1H), 4,40(s, 2 H), 3,78-3,75(m, 2H), 3,67-3,65(m, 4H), 3,62-3,60(m, 6H), 3,40(bs, 6H), 2,88(s, 2H), 2,14(m, 3H). 550,51[M+H]⁺.HPLC Pureza: 98,69 %

Ejemplo 52: 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 19O para obtener 60 mg de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-(2,6-dimetilmorfolino)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,22-8,19(m, 1H), 7,88-7,84(m, 1H), 7,63-7,61(m, 1H), 7,53-7,49(m, 2H), 7,48-7,41(m, 1H), 7,19-7,17(m, 1H), 6,66-6,58(m, 1H), 6,37-6,32(m, 1H), 5,77-5,74(m, 1H), 4,39(s, 2 H), 4,17-4,14(m,

2H), 3,84-3,81(m, 2H), 3,79-3,72(m, 5H), 3,39(bs, 5H), 2,88(s, 2H), 2,74-2,68(m, 2H), 1,25-1,20(m, 6H). 535,35[M+H]⁺.HPLC Pureza: 99,19 %

Ejemplo 53: 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 mediante el uso del Intermediario 19Q para obtener 61 mg de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo 1H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,20-8,18(m, 1H), 7,88-7,86(m, 1H), 7,64-7,62(m, 1H), 7,52-7,50(m, 2H), 7,46-7,42(m, 1H), 7,19-7,17(m, 1H), 6,65-6,58(m, 1H), 6,38-6,33(m, 1H), 5,78-5,75(m, 1H), 4,40(s, 2 H), 3,84-3,73(m, 2H), 3,71-3,68(m, 6H), 3,49(bs, 4H), 3,43-3,378(m, 6H), 2,88(s, 2H), 2,86-2,83(s, 2H). 586,07[M+H]⁺.HPLC Pureza: 98,43 %

Ejemplo 54: 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo:

Etapas 1: Se preparó 4-(4-ciano-3-(4-etilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 41 mediante el uso del Intermediario 5A y 1-etil piperazina en lugar de 1-metil piperazina para obtener 120 mg del intermediario deseado. 581,35[M+H]⁺.

Etapas 2: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo1 (mediante el uso del intermediario de la etapa 1) para obtener 45 mg de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. 1H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,20-8,18(m, 1H), 7,87-7,86(m, 1H), 7,63-7,62(m, 1H), 7,52-7,48(m, 2H), 7,45-7,42(m, 1H), 7,19-7,17(m, 1H), 6,64-6,58(m, 1H), 6,41-6,33(m, 1H), 5,77-5,75(m, 1H), 4,39(s, 2 H), 3,84-3,72(m, 9H), 3,49-3,43(m, 7H), 2,88(s, 4H), 2,80-2,78(m, 2H), 1,33-1,23(m, 3H), 536,13[M+H]⁺,HPLC Pureza: 98,10 %

Ejemplo 55: (S)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo1 para obtener 50 mg de (S)-1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. 1H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,20-8,18 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 6,64-6,57 (m, 1H), 6,37-

6,33 (m, 1H), 5,78-5,75 (m, 1H), 4,41 (bs, 2H), 4,34-4,27 (m, 2H), 3,84-3,73 (m, 4H), 3,44-3,34 (m, 6H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,88 (bs, 2H), 2,73-2,70 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,84-1,69 (m, 3H). MS (m/z): 537,24 [M+H]⁺. HPLC pureza: 97,91 %.

Ejemplo 56: 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: Se preparó mediante el uso del proceso como se describió anteriormente para el Ejemplo 1 para obtener 60 mg de 1-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,42 (s, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,53-7,52 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 6,37-6,33 (m, 1H), 5,77-5,75 (m, 1H), 4,45 (bs, 2H), 3,86-3,75 (m, 4H), 3,45 (bs, 6H), 2,99 (bs, 2H). MS (m/z): 424,13 [M+H]⁺. HPLC pureza: 99,08 %.

Ejemplo 57: 1-(4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-3-(4-propionilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo: A una solución de clorhidrato de 6-(naftalen-1-il)-1-(piperazin-1-il)-3-(4-propionilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo (0,30 g, 0,54 mmol) en acetato de etilo (19 ml) a 0 °C, se añadió trietilamina (0,62 ml, 4,4 mmol), ácido 2-fluoroprop-2-enoico (0,086 ml, 1,1 mmol) y T3P (0,98 ml, 1,65 mmol, 50 % en peso en acetato de etilo). La mezcla se calentó hasta 15 °C durante 30 min y la mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de carbonato de sodio (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 ml) y la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de MeOH al 4 % en DCM. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para dar 0,06 g de 1-(4-(2-fluoroacriloil)piperazin-1-il)-6-(naftalen-1-il)-3-(4-propionilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,20-8,18 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 5,39-5,16 (m, 2H), 4,40 (bs, 2H), 3,77 (bs, 6H), 3,66-3,63 (m, 6H), 3,43 (bs, 6H), 2,88 (bs, 2H), 2,42-2,36 (m, 2H), 1,18-1,68 (m, 3H). MS (m/z): 582,26 [M+H]⁺. HPLC pureza: 98,33 %.

Otros intermediarios requeridos para preparar cualquiera de los ejemplos anteriores y otros compuestos ilustrados pueden sintetizarse mediante el uso del

proceso general y específico como se describió anteriormente en la presente descripción con toda la variación posible requerida para sintetizar dichos intermediarios y compuestos como se prevé en la presente descripción.

PARTE C: ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Las propiedades biológicas y/o farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante una variedad de ensayos. Los ensayos biológicos y/o farmacológicos que pueden llevarse a cabo con los compuestos de acuerdo con la invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se ejemplifican más abajo.

Prueba 1: Ensayo de proliferación celular in vitro en líneas celulares NCI-H358 y MIAPACA-2

Los ensayos de inhibición del crecimiento deben llevarse a cabo mediante el uso de medios complementados con FBS al 10 %. Las células deben sembrarse a una concentración deseada de 1500-6000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos. Los compuestos de prueba en un intervalo de concentración de 1 a 30 μ M se añadirán después de 24 horas. El crecimiento se evaluará mediante el uso del kit CCK-8 para medir la reducción a las 0 h (antes de la adición del compuesto de prueba) y 72 horas después de la adición del compuesto de prueba. La absorbancia se lee en una microplaca BIO-RAD iMark o en cualquier lector de microplacas equivalente a una longitud de onda de 450 nm. Los datos se analizaron y el por ciento de inhibición debido al compuesto de prueba en comparación con el control se calcula en consecuencia.

Tabla-4

Ejemplos	% de inhibición de la proliferación celular				Ejemplos	% de inhibición de la proliferación celular			
	MiaPaca		H358			MiaPaca		H358	
	TC1	TC2	TC1	TC2			TC1	TC2	TC1
Ej 1	-	D	-	-	Ej 35	-	-	-	B
Ej 8	B	D	-	-	Ej 36	-	-	-	B
Ej 9	D	D	-	-	Ej 37	-	-	-	D
Ej 10	D	D	-	-	Ej 38	-	-	-	A
Ej 11	D	D	-	-	Ej 39	-	-	-	B
Ej 12	C	D	-	-	Ej 40	-	-	-	A

Ej 13	D	D	-	-	Ej 41	-	-	-	B
Ej 14	D	D	-	-	Ej 42	-	-	-	B
Ej 15	D	D	-	-	Ej 43	-	-	-	B
Ej 17	D	D	-	-	Ej 44	-	-	-	A
Ej 18	D	D	-	-	Ej 45	-	-	-	A
Ej 19	D	D	-	-	Ej 46	-	-	-	D
Ej 20	C	D	-	-	Ej 47	-	-	-	D
Ej 21	C	C	-	-	Ej 48	-	-	-	D
Ej 23	D	D	D	D	Ej 49	-	-	-	D
Ej 24	D	D	D	D	Ej 50	-	-	-	D
Ej 25	D	D	D	D	Ej 51	-	-	-	C
Ej 26	-	-	B	D	Ej 52	-	D	-	D
Ej 27	-	-	C	D	Ej 53	-	D	-	D
Ej 28	D	D	C	D	Ej 54	-	D	-	D
Ej 32	-	-	-	C	Ej 55	-	D	-	D
Ej 33	-	-	-	A	Ej 56	-	-	-	A
Ej 34	-	-	-	B	Ej 57	-	-	-	D
A= $\leq 25\%$; B = $>25\text{ a } \leq 50$; C= $>50\text{ a } \leq 75$; D = $>75\%$ a 100 % TC1: Concentración de Prueba de 3 uM y TC2: Concentración de Prueba de 10 uM									

Prueba 2: Ensayo de proliferación celular in vitro en líneas celulares KRASG12

Los ensayos de inhibición del crecimiento se llevaron a cabo mediante el uso de medios complementados con FBS al 10 %. Las células se sembraron a una concentración deseada de 1000-6000 células/pocillo en una placa de pocillos con el número deseado de pocillos. Los compuestos de prueba a un intervalo de concentración deseado se añadieron después de 24 horas. El crecimiento se evaluó mediante el uso del Cell Titer-Glo (CTG, señalización celular) para medir la reducción a las 0 h (antes de la adición del compuesto de prueba) y 3 días (2D) o 7 días (3D) después de la adición del compuesto de prueba. La absorbancia se lee en un BIO-RAD iMark Microplate o cualquier lector de microplacas equivalente a una longitud de onda predeterminada para, por ejemplo, 450 nm. Los datos se analizaron y el por ciento de inhibición y/o IC50 para cada compuesto de prueba se calcula en consecuencia.

Resultados: Los datos proporcionan un Cpt A representativo en varias líneas celulares, incluida la selectividad

Tabla-5

Ensayo de proliferación celular 3D	Línea celular	IC50 3D
Efecto del Cpt A en la línea celular mutante KRAS G12	NCI-H1373	† † †
	NCI-H1792	† †
	NCI-H23	† † †
	Calu-1	† † †
	SW-837	† † †
	SW1463	† † † †
	eCT26	† † † †
	CO-04-0070*	† † †
Efecto del Cpt A en la línea celular mutante KRAS G12 C	SW1463	†
	eCT26	† †
	CO-04-0070*	† † †
*PDC; e: modificado genéticamente para la mutación KRASG12C † = >1000 nM ; † † = <1000 a >200 nm ; † † † = <200 a >100 nm ; † † † † = <100 nM		

Tabla-6

Ensayo de proliferación celular 2D		
Línea celular mutante	Línea celular	Número de selectividad en veces
G12C NO KRAS	A549	Ω Ω Ω
	HCT116	Ω
#sobre la línea celular mutante KRAS G12C Ω = > 100 veces; Ω Ω Ω > 600 veces		

Prueba 3: Ensayo de intercambio de nucleótidos

Ensayo de intercambio de nucleótidos basado en HTRF que detecta la unión de GTP a K-Ras

Se mezcló una proteína KRAS G12C humana (correspondiente al aminoácido 2-169) con un anticuerpo α-GST Tb (solución 1,5x) y se añadieron 10 ul de la

solución a los pocillos de reacción). Los compuestos (cada uno de 10 concentraciones o cualquier otra concentración de elección a 3 veces o veces la elección para diluciones en serie con una concentración inicial de ~ 300 μ M o 100 μ M o 50 μ M) se suministraron a los pocillos de reacción mediante el uso de un dispensador acústico (Echo, Labcyte) y se incubaron con el anticuerpo Kras/aGST-Tb durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 1 hora de incubación, se añadieron 5 μ l de solución de SOS1/GTP (SOS1-(correspondiente al aminoácido 564-1049) y GDP-DY-647P1 preparados mediante el uso de tampón Hepes 20 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,05 %, NP40 al 0,0025 %) a los pocillos de reacción para iniciar la reacción de intercambio. El intercambio mediado por SOS1 basado en HTRF de GDP a GTP se midió en un lector de microplacas PEHRStar (BMG Labtech) a una longitud de onda de excitación de 337 nm y longitudes de onda de emisión de 665 y 620 nm. Se usó una reacción No-SOS1 o la concentración del compuesto de control más alta como blanco y se calculó el % de inhibición y/o se determinó la IC₅₀ mediante el uso de la ecuación de respuesta a la dosis sigmoidal (pendiente variable). El compuesto representativo Cpt A mostró una IC₅₀ de < 10 nM.

Prueba 4: Ensayo de interacción de proteínas (ensayo PPI): Ensayo PPI basado en HTRF que detecta la unión de KRAS a la proteína cRAF (KRAS:cRAF)

Se suministró 5 μ l de proteína KRAS G12C humana 3x (b-Kras G12C (GppNHp); correspondiente al aminoácido 2-169) a los pocillos de ensayo. Los compuestos (probados en modo IC₅₀ de 10 concentraciones con dilución en serie de 3 veces a una concentración inicial de 10 μ M por duplicado) se añadieron a los pocillos de ensayo mediante el uso de tecnología acústica (ECHO, Labcyte) seguido de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación, se añadió 5 μ l de proteína cRAF 3x (GST-cRAF correspondiente al aminoácido 2-303)) a los pocillos de ensayo. Después de 30 minutos de incubación, se añaden 5 μ l de mezcla de detección 3x que contiene MAb Anti GST-Tb (Cisbio 61GSTTLB) y Estreptavidina-XL665 (Cisbio 610SAXLB) a los pocillos de ensayo. Después de 60-120 minutos de incubación, se midió la señal basada en HTRF en un lector de microplacas PEHRStar (BMG Labtech) a una longitud de onda de excitación de 337 nm y longitudes de onda de emisión de 665 y 620 nm. La IC₅₀ se determinó mediante el uso de la ecuación de respuesta a la dosis sigmoidal

(pendiente variable) cuando las actividades a la concentración más alta de compuestos fueron menores que el 65 %.

Prueba 5: Evaluación de biomarcadores en células NCI-H358 y MIA PaCa-2 mediante el uso de transferencia Western

El lisado de proteínas se preparó mediante el uso de tampón de lisis RIPA que representa tanto las muestras de control como de prueba. En la presente invención, el lisado de proteínas se preparó mediante el uso de células NCI-H358 y MIA PaCa-2 tratadas con un ejemplo representativo de la invención a lo largo del tiempo mediante el uso de una respuesta a la concentración de 9 puntos para medir la modulación de pERK. La proteína total se estimó mediante el método de Bradford y la absorbancia se mide a 595 nm mediante el uso del lector Bio-Rad imark. Las proteínas totales aisladas se separaron en una electroforesis SDS PAGE al 10 % y se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa. Después de la transferencia, la membrana se bloqueó mediante el uso de BSA al 5 % preparado en PBST (tween-20 al 0,1 %) durante 1 hora a temperatura ambiente y se lavó con PBS 1x y PBST. A continuación, se sondeó la membrana con anticuerpo primario monoclonal de conejo tal como pERK (MA5-15173), ERK (MA5-15134), obtenido de Invitrogen™, ThermoFisher Scientific USA. Anticuerpo primario (dilución 1:2000) preparado en BSA al 5 %, solución de tween-20 al 0,1 % durante toda la noche a 4 °C. Después de la incubación con membrana de anticuerpo primario se lavaron tres veces con PBS 1x y PBST seguido de incubación con conjugado de anticuerpo de IgG secundaria anti-conejo de cabra y HRP (de Invitrogen™) a (diluciones 1:10 000, preparadas en leche descremada al 3 %, tween-20 al 0,1 %) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la incubación, la transferencia se lava y se desarrolla mediante el uso del reactivo G-biosciences femto LUCENT™ PLUS-HRP Chemiluminescente en el sistema Bio-Rad Chemidoc™ Imager. Las bandas resultantes en la transferencia se cuantificaron mediante el uso del software Image J.

Resultados: El compuesto representativo probado demostró una modulación dependiente de la dosis y el tiempo de pERK, el biomarcador aguas abajo que representa la señalización de KRAS.

Tabla-7

BIOMARCADOR	IC50 (nM)	pERK/ β -actina	pERK/ERK
-------------	-----------	-----------------------	----------

EVALUACIÓN	Tiempo	T1	T2	T3	T1	T2	T3
Línea celular mutante KRAS G12 C	NCI-H358	Ω	Ω Ω Ω Ω	Ω Ω	Ω	Ω Ω Ω	Ω Ω Ω
	MIA PaCa-2	Ω Ω	Ω Ω Ω	Ω Ω	Ω	Ω Ω Ω	Ω Ω Ω

Ω Ω Ω Ω = < 5 nm ; Ω Ω Ω = >5 nm a 25 nM ; Ω Ω =>25 a 50 nM ; Ω= >50 a 100 nM

T1 = 3 h; T2=6 h ;T3= 24 h

Prueba 6: Efecto antitumoral del compuesto de la invención en ratones desnudos Balb/c hembras portadores de xenoinjerto de cáncer de pulmón de células no pequeñas humano NCI-H358

El xenoinjerto NCI-H358 se usó para probar un compuesto representativo de la invención donde en las células NCI-H358 se inocularon en un modelo de ratones que representa el cáncer de pulmón con dos cohortes/grupo diferentes que comprenden Control (tratado con vehículo, G1) y dos cohortes/grupo de tratamiento, específicamente, Paclitaxel como estándar (10 mg/kg Q3D, IV, G3) y compuesto de prueba (100 mg/kg QD, Cpt A, G3) con cada cohorte/grupo. El tratamiento se inició cuando el crecimiento tumoral máximo alcanzó > 200 mm³ y continuó con el vehículo hasta que se alcanzó un volumen tumoral máximo de 2000 mm³.

Resultados:

El compuesto de prueba mostró una inhibición del crecimiento tumoral (TGI) de > 65 % con una reducción estadísticamente significativa ($P<0,01^{\wedge}$) en el volumen tumoral observado a partir del día 3 (n=5). El compuesto de prueba mostró una reducción estadísticamente significativa en el volumen tumoral en comparación con Paclitaxel a 10 mg/kg Q3DX3Semanas, IV. No se observó ningún efecto significativo sobre el peso corporal general durante el periodo del estudio de 21 días.

La presente invención se ha descrito anteriormente con la ayuda de estructuras funcionales que ilustran la implementación de funciones y relaciones específicas de estas. Los límites de estas estructuras funcionales se han definido arbitrariamente en la presente descripción para conveniencia de la descripción. Pueden definirse límites alternativos siempre que las funciones y relaciones especificadas de las mismas se realicen apropiadamente.

La descripción anterior de las modalidades específicas revelará tan completamente la naturaleza general de la invención que otros pueden, aplicando conocimientos dentro del conocimiento de la técnica, modificar y/o adaptarse fácilmente para diversas aplicaciones tales modalidades específicas, sin experimentación indebida, sin apartarse del concepto general de la presente invención. Por lo tanto, tales adaptaciones y modificaciones pretenden estar dentro del significado y el intervalo de equivalentes de las modalidades descritas, en base a las enseñanzas y guías presentadas en la presente descripción. Debe entenderse que la fraseología o terminología en la presente descripción es para el propósito de la descripción y no de limitación, de manera que la terminología o fraseología de la presente descripción debe interpretarse por el experto en la técnica a la luz de las enseñanzas y orientación