



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 354 449**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06708812 .0**
96 Fecha de presentación : **24.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1869036**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.12.2007**

54 Título: **Azolidinonas 1,5-naftiridina sustituidas como inhibidores de CDK.**

30 Prioridad: **05.04.2005 US 668246 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.03.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Liu, Jin-Jun**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

AZOLIDINONAS 1,5-NAFTIRIDINA SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE CDK

El campo de la presente invención se refiere a azolinonas 1,5-naftiridina sustituidas capaces de inhibir la actividad de las quinasas dependientes de ciclina, más particularmente la quinasa 1 dependiente de ciclina (Cdk1). Más preferentemente, los compuestos de la invención inhiben Cdk1 y son selectivos contra Cdk2 y Cdk4. Estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables presentan actividad antiproliferativa y resultan útiles, *inter alia*, en el tratamiento o control del cáncer, en particular de tumores sólidos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y los compuestos para la utilización en métodos de tratamiento o control del cáncer, más particularmente el tratamiento o control de los tumores de mama, pulmón, colon y próstata.

La patente WO nº 2004/047760 se refiere a compuestos que inhiben las proteínas Hyak 3 y a métodos de tratamiento de enfermedades asociadas al desequilibrio o actividad inapropiada de las proteínas Hyak3.

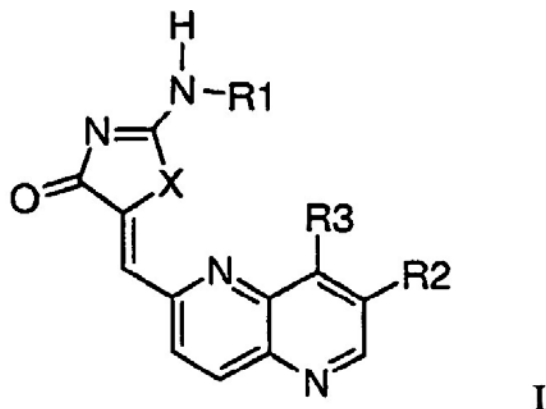
Las quinasas dependientes de ciclina (Cdks) son serina-treonina proteína quinasas que desempeñan papeles críticos en la regulación de las transiciones entre diferentes etapas del ciclo celular, tales como la progresión desde una etapa quiescente en G1 (el espacio entre la mitosis y el inicio del a replicación del ADN para una nueva ronda de división celular) hasta S (el periodo de síntesis activa de ADN), o la progresión entre las etapas G2 y M, en la que se produce mitosis activa y la división celular (ver, por ejemplo, los artículos reunidos en Science 274:1643-1677, 1996, y Ann. Rev. Cell Dev. Biol. 13:261-291, 1997). Los complejos de CDK se forman mediante la asociación de una subunidad de ciclina reguladora (por ejemplo las ciclinas A, B1, B2, D1, D2, D3 y E) y una subunidad quinasa catalítica (por ejemplo CDK1, CDK2, CDK4, CDK5 y CDK6). Tal como indica el nombre, las CDKs muestran una dependencia absoluta de la subunidad ciclina para fosforilar sus sustratos diana, y diferentes parejas de quinasa/ciclina funcionan regulando la progresión a través de etapas específicas del ciclo celular.

Tal como se ha indicado anteriormente, estas proteínas quinasas son una clase de proteínas (enzimas) que regulan una diversidad de funciones celulares. Esto se consigue mediante la fosforilación de aminoácidos específicos en sustratos proteína, resultando en la alteración conformacional del sustrato proteína. El cambio conformacional modula la actividad el sustrato o su capacidad de interactuar con otras parejas de unión. La actividad enzimática de la proteína quinasa se refiere a la tasa a la que la quinasa añade grupos fosfato a un sustrato. Puede medirse, por ejemplo, mediante la determinación de la cantidad de un sustrato que se convierte en un producto como función del tiempo. La fosforilación de un sustrato se produce en el sitio activo de una proteína quinasa.

Debido a que las CDKs tales como CDK1 sirven como activadores generales de la división celular, pueden utilizarse inhibidores de CDK1 como agentes antiproliferativos. Estos inhibidores pueden utilizarse para desarrollar una intervención terapéutica de supresión de la progresión del ciclo celular desregulado.

Resulta deseable proporcionar inhibidores de molécula pequeña de Cdk1 que resulten selectivos contra otras Cdks. Es decir, la molécula pequeña resulta significativamente más inhibidora de la actividad de Cdk1 que de la actividad de Cdk2 y/o de Cdk4. Preferentemente, los compuestos de la invención son por lo menos dos veces, más preferentemente diez veces, más inhibidores de la actividad de Cdk1 que de la actividad de Cdk2 y por lo menos quinientas veces, preferentemente mil veces, más inhibidores de la actividad de Cdk1 que de la actividad de Cdk4. Se cree que la selectividad es un parámetro deseable debido a la potencial toxicidad concomitante y otras complicaciones no deseables que pueden seguir a la inhibición de múltiples dianas. De esta manera, para los fines de la presente invención, se realiza un seguimiento de la inhibición de Cdk2 y de Cdk4 para determinar la selectividad de la inhibición de Cdk1. Un compuesto que muestre selectividad contra Cdk2 y Cdk4 se espera que presente un mejor perfil de seguridad que un compuesto que no resulte selectivo entre Cdk1, Cdk2 y Cdk4.

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula:



en la que:

X es -S- o -NH,

5 R^1 se selecciona de entre el grupo que consiste de:

a) hidrógeno

b) alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente puede sustituirse con:

10 (1) arilo que opcionalmente puede sustituirse con alquilo inferior que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono, OH, alcoxi inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, o perfluoro-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,

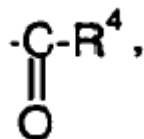
(2) heteroaromático que opcionalmente puede sustituirse con alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, =O y -NH, o

15 (3) heterociclo-alquilo inferior, en el que dicho anillo heterociclo-alquilo inferior se refiere a un anillo saturado monocíclico de 4 a 6 elementos que contiene 3 a 5 átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno o azufre,

c) cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono que opcionalmente puede sustituirse con arilo,

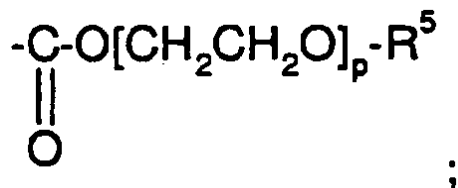
d) alcoxi inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,

20 e)



y

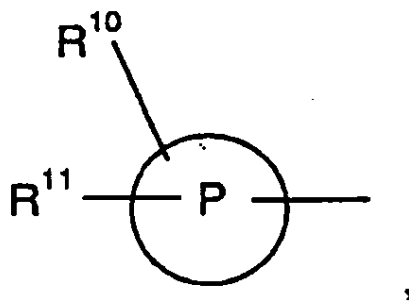
f)



25 R^2 se selecciona de entre el grupo que consiste de:

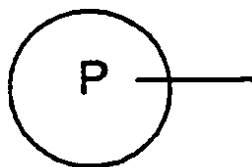
a) ciano,

- b) hidrógeno,
 c) CONR^6R^7 ,
 d) CO_2R^8 , y
 e) alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con:
- 5 (1) OR^9 ,
 (2) ciano, o
 (3) NR^6R^7 ,
 R^3 se selecciona de entre el grupo que consiste de:
- 10 a) O-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,
 b) S-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,
 c) hidrógeno,
 d) alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,
 e) cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono,
 f) alqueno inferior que contiene 2 a 6 átomos de carbono,
- 15 g) alquileo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,
 h) NR^6R^7 ,
 i) COOR^8 , y
 j) CONR^6R^7 , en el que, en cada caso, alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono, alqueno inferior que contiene 2 a 6 átomos de carbono y alquileo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono puede opcionalmente sustituirse con:
- 20 (1) OR^9 ,
 (2) ciano, y
 (3) NR^6R^7 ,
 R^4 se selecciona de entre el grupo que consiste de:
- 25 a) hidrógeno,
 b) alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,
 c) O-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,
 d) cicloalquilo inferior que contiene 3 a 6 átomos de carbono, y
 e)



30

en la que



se selecciona de entre (1) un anillo arilo, (2) un anillo heterocicloalquilo inferior, y (3) un anillo heteroaromático en el que dicho anillo heterocicloalquilo inferior se refiere a un anillo saturado monocíclico de 4 a 6 elementos que contiene 3 a 5 átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno o azufre.

5 R^5 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,

R^6 y R^7 se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que consiste de:

- a) hidrógeno,
- 10 b) alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente puede sustituirse con:
- (1) OR^9 ,
- (2) halógeno,
- (3) ciano, y
- (4) $NR^{12}NR^{13}$, y
- 15 c) cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono,

R^8 se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente puede sustituirse con OR^9 , ciano o NR^6R^7 ,

R^9 se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- a) hidrógeno, y
- 20 b) alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente puede sustituirse con:
- (1) OR^{12} ,
- (2) ciano, o
- (3) NR^6R^7 ,

R^{10} y R^{11} se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que consiste de:

- 25 a) hidroxilo,
- b) hidroxialquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,
- c) hidrógeno,
- d) alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,
- e) halógeno,
- 30 f) perfluoroalquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, y
- g) alcoxi inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,

R^{12} y R^{13} se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que consiste de:

- a) hidrógeno,
- b) alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, y
- 35 c) cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono, y

p es un número entero entre 0 y 6,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la invención inhiben la actividad de las Cdk, particularmente de Cdk1. Más preferentemente, los compuestos de la invención inhiben Cdk1 y son selectivos contra Cdk2 y Cdk4.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula I, o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y a los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención para la utilización en el tratamiento de diversas enfermedades y/o trastornos asociados a la proliferación celular no controlada o no deseada, tal como cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades víricas, enfermedades fúngicas, trastornos neurodegenerativos y enfermedades cardiovasculares. En particular, los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos resultan útiles en el tratamiento de los tumores sólidos, más particularmente de los tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

Tal como se utiliza en la presente memoria, las expresiones siguientes presentan las definiciones siguientes:

"Ariilo" se refiere a un anillo hidrocarburo aromático no sustituido monocíclico o bicíclico monovalente, tal como fenilo o naftilo, resultando preferente fenilo.

"Ciano" se refiere al radical monovalente -CN.

"Cicloalquilo inferior" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático monovalente cíclico parcial o completamente saturado y no aromático que contiene 3 a 8 átomos de carbono, preferentemente 4 a 6 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos de cicloalquilo inferior se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc., resultando especialmente preferente ciclopropilo.

"Cicloalqueno inferior" se refiere a un sustituyente cicloalqueno inferior que es un anillo hidrocarburo carbocíclico saturado de 3 a 6 elementos no sustituido divalente. Entre los sustituyentes cicloalqueno inferior preferentes se encuentran ciclopropenilo y ciclobutenilo.

La expresión "Cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se define en la página 29.

"Halógeno" se refiere a cloro, flúor, bromo y yodo, preferentemente cloro y bromo.

"Heteroátomo" se refiere a un átomo seleccionado de entre N, O y S.

"Anillo heteroaromático" se refiere a un anillo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 elementos monovalente que contiene 4 a 5 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno o azufre. Entre los grupos heteroaromáticos preferentes se encuentran tiofenilo, tioazol, piridinilo, furanilo, etc.

"Heterocicloalquilo inferior" se refiere a un anillo saturado monocíclico de 4 a 6 elementos que contiene 3 a 5 átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno o azufre. Entre los grupos de alquilo heterocíclico preferentes se encuentran morfolinilo, tiopiranilo o tetrahidopiranilo.

"Hidroxi o hidroxi" se refiere a -OH.

"Hidroalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo inferior, tal como se ha definido anteriormente, que se encuentra sustituido, preferentemente monosustituido, con un grupo hidroxi.

"K_i" (constante de inhibición) se refiere a una medida de la unión termodinámica del ligando/inhibidor (es decir, un compuesto según la invención) a la proteína diana. K_i puede medirse, *inter alia*, tal como se describe en el Ejemplo 28, posteriormente.

"Alqueno inferior" se refiere a un hidrocarburo insaturado que contiene dobles enlaces y que presenta dos a seis átomos de carbono.

"Alcoxi inferior" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada formado a partir de alquilo inferior que contiene uno a seis átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, y similares.

"Alcoxi inferior-alquilo inferior" se refiere a un sustituyente alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente que se encuentra sustituido, preferentemente monosustituido, con un grupo alcoxi inferior, en el que el grupo alcoxi es tal como se ha definido anteriormente.

"Alcoxi inferior-alqueno inferior" se refiere a un sustituyente alqueno inferior, tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, que se encuentra sustituido, preferentemente monosustituido, con un grupo alcoxi inferior, en el que el grupo alcoxi inferior es tal como se ha definido anteriormente.

"Alquileño inferior" se refiere a un sustituyente hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturado divalente que contiene uno a seis átomos de carbono, tal como etileno o propileno.

5 "Alquilo inferior", solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarburo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada monovalente que contiene uno a seis átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

"Perfluoro-alquilo inferior" se refiere a cualquier grupo alquilo en el que todos los hidrógenos del grupo alquilo inferior se encuentran sustituidos o reemplazados por flúor. Entre los grupos perfluoro-alquilo inferior preferentes se encuentran trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, resultando especialmente preferente trifluorometilo.

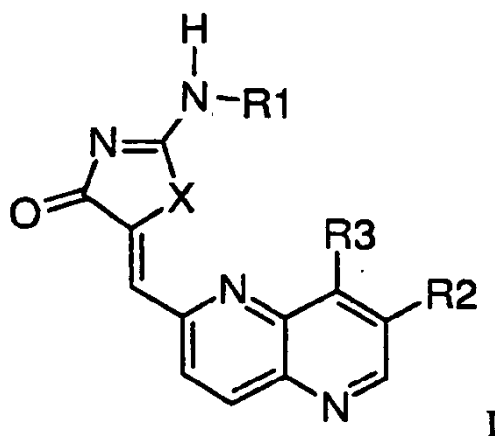
10 "Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales convencionales de adición de ácido o de adición de base que conservan la efectividad y propiedades biológicas de los compuestos de fórmula I y que se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos adecuados, o de bases orgánicas o inorgánicas. Entre las sales de adición de ácido de muestra se incluyen aquéllas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido hidroyódico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquéllas derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Entre las sales de adición de base de muestra se incluyen aquéllas derivadas de amonio, potasio, sodio e hidróxidos de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, de un fármaco) formando una sal es una técnica bien conocida del químico farmacéutico para obtener propiedades mejoradas de estabilidad física y química, higroscopicidad, capacidad de flujo y solubilidad de los compuestos (ver, por ejemplo, H. Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6a edición, 1995) en las páginas 196 y 1456-1457.

25 "Farmacéuticamente aceptable", tal como portador, excipiente, etc., farmacéuticamente aceptable, se refiere a farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto en el que se administra el compuesto particular.

"Sustituido", tal como en alquilo sustituido, se refiere a que la sustitución puede realizarse en una o más posiciones y, a menos que se indique lo contrario, a que los sustituyentes en cada sitio de sustitución se seleccionan independientemente de entre las opciones especificadas.

30 Tal como se indica en la presente memoria, los compuestos de fórmula I son potenciales agentes antiproliferación y resultan útiles para mediar y/o inhibir en la actividad de las CDKs, particularmente de CDK1, proporcionando de esta manera agentes antitumorales para el tratamiento del cáncer o de otras enfermedades asociadas a la proliferación celular no controlada o anormal.

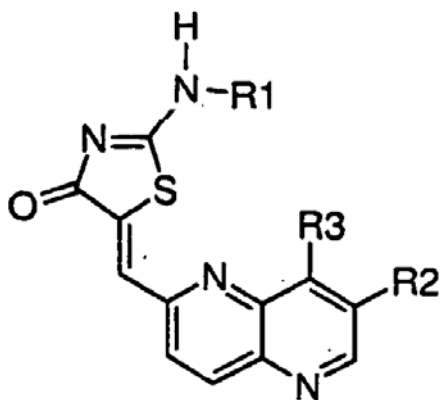
En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I:



35

en la que R^1 , R^2 , R^3 y X son tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización preferente, la invención se refiere a compuestos de fórmula I-A:



I-A

en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización de fórmula I-A, R^1 es H.

- 5 En otra realización de fórmula I-A, R^1 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente puede sustituirse con:

(1) arilo que opcionalmente puede sustituirse con alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, OH, alcoxi inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o perfluoro-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,

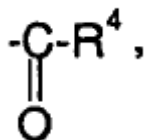
- 10 (2) heteroaromático que opcionalmente puede sustituirse con alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, =O y -NH, o

(3) heterocicloalquilo inferior en el que dicho heterocicloalquilo inferior se refiere a un anillo saturado monocíclico de 4 a 6 elementos que contiene 3 a 5 átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno o azufre.

- 15 En otra realización de fórmula I-A, R^1 es cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono que opcionalmente puede sustituirse con arilo.

En otra realización de fórmula I-A, R^1 es alcoxi inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.

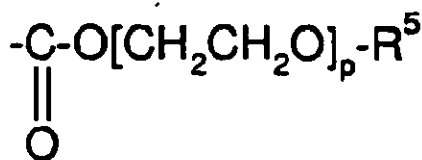
En otra realización de fórmula I-A, R^1 es:



20

en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente. Más preferentemente, R^4 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.

En otra realización de fórmula I-A, R^1 es:



- 25 en la que R^5 y p son tal como se ha definido anteriormente. Más preferentemente, R^5 es hidrógeno y p es 1 ó 2.

En otra realización de fórmula I-A, R^2 es ciano.

En otra realización de fórmula I-A, R^2 es hidrógeno.

- En otra realización de fórmula I-A, R^2 es CONR^6R^7 , en la que R^6 y R^7 son tal como se ha definido anteriormente. Preferentemente, R^6 y R^7 son, cada uno independientemente, H, alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido con OR^9 . Más preferentemente R^9 es hidrógeno.
- 5 En otra realización de fórmula I-A, R^2 es CO_2R^8 , en la que R^8 es tal como se ha definido anteriormente. Más preferentemente, R^8 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente puede sustituirse con OR^9 . Más preferentemente, R^9 es hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.
- 10 En otra realización de fórmula I-A, R^2 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con OR^9 , ciano o NR^6R^7 , en la que R^6 , R^7 y R^9 son tal como se ha definido anteriormente. Más preferentemente, R^6 es hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, R^7 es hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, y R^9 es hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.
- 15 En otra realización de fórmula I-A, R^3 es O-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, en la que el alquilo inferior puede encontrarse sustituido tal como se ha definido anteriormente en la definición de R^3 , más preferentemente el alquilo inferior se sustituye con OR^9 , en el que R^9 es tal como se ha definido anteriormente.
- 20 En otra realización de fórmula I-A, R^3 es S-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, en el que el alquilo inferior puede encontrarse sustituido tal como se ha definido anteriormente en la definición de R^3 , más preferentemente el alquilo inferior se sustituye con OR^9 , en el que R^9 es tal como se ha definido anteriormente.
- En otra realización de fórmula I-A, R^3 es hidrógeno.
- 25 En otra realización de fórmula I-A, R^3 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, en el que el alquilo inferior puede encontrarse sustituido tal como se ha definido anteriormente en la definición de R^3 , más preferentemente el alquilo inferior se sustituye con OR^9 , en el que R^9 es tal como se ha definido anteriormente.
- 30 En otra realización de fórmula I-A, R^3 es cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono, en el que el alquilo inferior puede sustituirse tal como se ha definido anteriormente en la definición de R^3 , más preferentemente el alquilo inferior se sustituye con OR^9 , en el que R^9 es tal como se ha definido anteriormente.
- 35 En otra realización de fórmula I-A, R^3 es alqueno inferior que contiene 2 a 6 átomos de carbono, en el que el alqueno inferior puede sustituirse tal como se ha definido anteriormente en la definición de R^3 , más preferentemente el alqueno inferior se sustituye con OR^9 , en el que R^9 es tal como se ha definido anteriormente.
- 40 En otra realización de fórmula I-A, R^3 es NR^6R^7 , en el que R^6 y R^7 son tal como se ha definido anteriormente, más preferentemente R^6 y R^7 son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente se sustituyen con OR^9 , halógeno o ciano, y en los que R^9 es tal como se ha definido anteriormente.
- 45 En otra realización de fórmula I-A, R^3 es COOR^8 , en el que R^8 es tal como se ha definido anteriormente. Más preferentemente, R^8 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que se sustituye con OR^9 , en el que R^9 es tal como se ha definido anteriormente.
- En otra realización de fórmula I-A, R^3 es CONR^6R^7 , en el que R^6 y R^7 son tal como se ha definido anteriormente, más preferentemente R^6 y R^7 son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente se sustituye con OR^9 , halógeno o ciano, y en el que R^9 es tal como se ha definido anteriormente.
- 50 En una realización preferente de fórmula I-A, R^1 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido con arilo que se encuentra sustituido con halógeno y/o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.
- En otra realización preferente de fórmula I-A, R^1 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido con heterocicloalquilo inferior que contienen 1 a 6 átomos de carbono.

En otra realización preferente de fórmula I-A, R^1 es cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono que opcionalmente puede encontrarse sustituido con arilo.

En otra realización preferente de fórmula I-A, R^2 es ciano.

En otra realización preferente de fórmula I-A, R^2 es hidrógeno.

5 En otra realización preferente de fórmula I-A, R^3 es O-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente o-isopropilo.

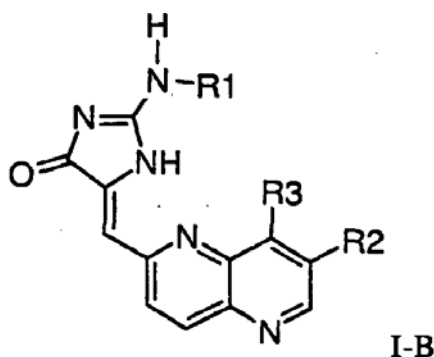
En otra realización preferente de fórmula I-A, R^3 es hidrógeno.

Entre los ejemplos de compuestos de fórmula I-A se incluyen:

- 6-(2-Amino-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil)-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (Ejemplo 1);
- 10 6-[2-(2-Cloro-bencilamino)-5-oxo-3,5-dihidro-imidazol-4-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (Ejemplo 2);
- 4-Isopropoxi-6-[4-oxo-2-(2-fenil-ciclopropilamino)-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (Ejemplo 3);
- 4-Isopropoxi-6-[4-oxo-2-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (Ejemplo 4);
- 15 4-Isopropoxi-6-[2-[(3-metil-tiofén-2-ilmetil)-amino]-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (Ejemplo 5);
- 6-[2-(2-Cloro-6-metil-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (Ejemplo 6);
- 20 6-[2-[2-(3-Fluoro-fenil)-etilamino]-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (Ejemplo 7);
- 6-[2-(2-Cloro-4-fluoro-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (Ejemplo 8);
- 6-[4-Oxo-2-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (Ejemplo 11);
- 25 6-[4-oxo-2-(2-fenil-ciclopropilamino)-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (Ejemplo 12);
- 6-[2-[(3-Metil-tiofén-2-ilmetil)-amino]-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (Ejemplo 13);
- 30 6-(2-Amino-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil)-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (Ejemplo 14);
- 6-[2-[2-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (Ejemplo 15);
- 6-[2-(2-Cloro-bencilamino)-5-oxo-3,5-dihidro-imidazol-4-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (Ejemplo 16);
- 35 6-[2-(2-Cloro-6-metil-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (Ejemplo 17);
- 6-[2-(2-Cloro-4-fluoro-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (Ejemplo 18);

- 6-[2-(3-Cloro-4-fluoro-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil] - [1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (Ejemplo 19);
- 5-(8-Isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilinetilén)-2-(2-fenilciclopropilamino)-tiazol-4-ona (Ejemplo 20);
- 2-[2-(3-Fluoro-fenil)-etilamino]-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetileno)-tiazol-4-ona (Ejemplo 21);
- 5-(8-Isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetileno)-2-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-tiazol-4-ona (Ejemplo 22);
- 2-(2-Cloro-bencilamino)-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetileno)-tiazol-4-ona (Ejemplo 23);
- 2-(3-Cloro-4-fluoro-bencilamino)-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetileno)-tiazol-4-ona (Ejemplo 24);
- 2-(2-Cloro-4-fluoro-bencilamino)-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetileno)-tiazol-4-ona (Ejemplo 25);
- 10 Terc-butil-éster de ácido [5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetileno)-4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il]-carbámico (Ejemplo 26); y
- 2-Amino-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetileno)-tiazol-4-ona (Ejemplo 27).

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I-B:



- 15 en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización de fórmula I-B, R^1 es H.

En otra realización de fórmula I-B, R^1 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente puede sustituirse con:

- 20 (4) arilo que opcionalmente puede sustituirse con alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, OH, alcoxi inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o perfluoroalquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,

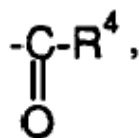
(5) heteroaromático que opcionalmente puede sustituirse con alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, =O y -NH, o

- 25 (6) heterocicloalquilo inferior en el que dicho anillo heterocicloalquilo inferior se refiere a un anillo saturado monocíclico de 4 a 6 elementos que contiene 3 a 5 átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno o azufre.

En otra realización de fórmula I-B, R^1 es cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono que opcionalmente pueden sustituirse con arilo.

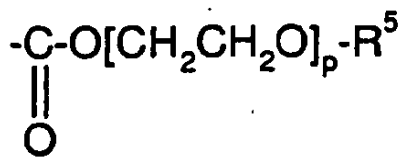
- 30 En otra realización de fórmula I-B, R^1 es alcoxi inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.

En otra realización de fórmula I-B, R^1 es:



en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente. Más preferentemente, R^4 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.

En otra realización de fórmula I-B, R^1 es:



5 en la que R^5 y p son tal como se ha definido anteriormente. Más preferentemente, R^5 es hidrógeno y p es 1 ó 2.

En otra realización de fórmula I-B, R^2 es ciano.

En otra realización de fórmula I-B, R^2 es hidrógeno.

10 En otra realización de fórmula I-B, R^2 es CONR^6R^7 , en la que R^6 y R^7 son tal como se ha definido anteriormente. Preferentemente, R^6 y R^7 son, cada uno independientemente, H, alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido con OR^9 . Más preferentemente, R^9 es hidrógeno.

15 En otra realización de fórmula I-B, R^2 es CO_2R^8 , en el que R^8 es tal como se ha definido anteriormente. Más preferentemente, R^8 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente puede sustituirse con OR^9 . Más preferentemente, R^9 es hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.

20 En otra realización de fórmula I-B, R^2 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con OR^9 , ciano o NR^6R^7 , en el que R^6 , R^7 y R^9 son tal como se ha definido anteriormente. Más preferentemente, R^6 es hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, R^7 es hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono y R^9 es hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.

25 En otra realización de fórmula I-B, R^3 es O-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, en el que el alquilo inferior puede encontrarse sustituido tal como se ha definido anteriormente en la definición de R^3 , más preferentemente el alquilo inferior se sustituye con OR^9 , en el que R^9 es tal como se ha definido anteriormente.

En otra realización de fórmula I-B, R^3 es S-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, en el que el alquilo inferior puede sustituirse tal como se ha definido anteriormente en la definición de R^3 , más preferentemente el alquilo inferior se sustituye con OR^9 , en el que R^9 es tal como se ha definido anteriormente.

30 En otra realización de fórmula I-B, R^3 es hidrógeno.

En otra realización de fórmula I-B, R^3 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, en el que el alquilo inferior puede sustituirse tal como se ha definido anteriormente en la definición de R^3 , más preferentemente el alquilo inferior se sustituye con OR^9 , en el que R^9 es tal como se ha definido anteriormente.

35 En otra realización de fórmula I-B, R^3 es cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono, en el que el alquilo inferior puede encontrarse sustituido tal como se ha definido anteriormente en la definición de R^3 , más preferentemente el alquilo inferior se sustituye con OR^9 , en el que R^9 es tal como se ha definido anteriormente.

40 En otra realización de fórmula I-B, R^3 es alqueno inferior que contiene 2 a 6 átomos de carbono, en el que el alqueno inferior puede encontrarse sustituido tal como se ha definido anteriormente en la definición de R^3 , más preferentemente el alqueno inferior se sustituye con OR^9 , en el que R^9 es tal como se ha definido anteriormente.

45 En otra realización de fórmula I-B, R^3 es alquileno inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, en el que el alquileno inferior puede encontrarse sustituido tal como se ha definido anteriormente en la definición de R^3 , más preferentemente el alquileno inferior se sustituye con OR^9 , en el que R^9 es tal como se ha definido anteriormente.

En otra realización de fórmula I-B, R^3 es NR^6R^7 , en el que R^6 y R^7 son tal como se ha definido anteriormente, más preferentemente R^6 y R^7 son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente se sustituyen con OR^9 , halógeno o ciano, y en los que R^9 es tal como se ha definido anteriormente.

5 En otra realización de fórmula I-B, R^3 es $COOR^8$, en el que R^8 es tal como se ha definido anteriormente. Más preferentemente, R^8 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que se sustituye con OR^9 , en el que R^9 es tal como se ha definido anteriormente.

10 En otra realización de fórmula I-B, R^3 es $CONR^6R^7$, en el que R^6 y R^7 son tal como se ha definido anteriormente, más preferentemente R^6 y R^7 son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente se sustituye con OR^9 , halógeno o ciano, y en el que R^9 es tal como se ha definido anteriormente.

En una realización preferente de fórmula I-B, R^1 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono sustituidos con arilo que se encuentra sustituido con halógeno y/o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.

15 En otra realización preferente de fórmula I-B, R^1 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido con heterocicloalquilo inferior, en el que dicho anillo heterocicloalquilo inferior se refiere a un anillo saturado monocíclico de 4 a 6 elementos que contiene 3 a 5 átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno o azufre.

20 En otra realización preferente de fórmula I-B, R^1 es cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono que opcionalmente pueden sustituirse con arilo.

En otra realización preferente de fórmula I-B, R^2 es ciano.

En otra realización preferente de fórmula I-B, R^2 es hidrógeno.

En otra realización preferente de fórmula I-B, R^3 es O-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente O-isopropilo.

25 En otra realización preferente de fórmula I-B, R^3 es hidrógeno.

Entre los ejemplos de compuestos de fórmula I-B se incluyen:

6-[2-(2,4-Bis-trifluorometil-bencilamino-5-oxo-3,5-dihidro-imidazol-4-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo, y

30 4-Isopropoxi-6-[5-oxo-2-(2-trifluorometil-bencilamino)-3,5-dihidroimidazol-4-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo.

En una realización particularmente preferente de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), en el que:

R^1 se selecciona de entre hidrógeno, $-C(O)-O-C(CH_3)_3$, o

35 ciclopropilo y alquilo C_1-C_6 , ambos encontrándose sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente de entre fenilo no sustituido y tiofenilo, o

fenilo y tiofenilo, encontrándose ambos sustituidos adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C_1-C_6 , y

trifluorometilo,

R^2 es hidrógeno o ciano,

40 R^3 es hidrógeno o -O-alquilo C_1-C_6 , y

X es -S- o -NH-, o

un sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 En otra realización particularmente preferente de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), en el que R^1 es ciclopropilo o alquilo C_1-C_6 , ambos encontrándose sustituidos con un

sustituyente seleccionado independientemente de entre

fenilo no sustituido y tiofenilo, o

fenilo y tiofenilo, encontrándose ambos adicionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre

halógeno y alquilo C₁-C₆,

R² es ciano,

5 R³ es -O-CH(CH₃)₂, y

X es -S-, o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En todavía otra realización particularmente preferente de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que

10 R¹ es ciclopropilo o alquilo C₁-C₆, encontrándose ambos sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente de entre

fenilo no sustituido y tiofenilo, o

fenilo y tiofenilo, encontrándose ambos adicionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre

15 halógeno, y

alquilo C₁-C₆,

R² es ciano,

R³ es hidrógeno, y

X es -S-, o

20 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En todavía otra realización particularmente preferente de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que:

R¹ es -C(O)-O-C(CH₃)₃, y

25 ciclopropilo o alquilo C₁-C₆, encontrándose ambos sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente de entre

fenilo no sustituido y tiofenilo, o

fenilo y tiofenilo, encontrándose ambos adicionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre

halógeno, y

30 alquilo C₁-C₆,

R² es hidrógeno,

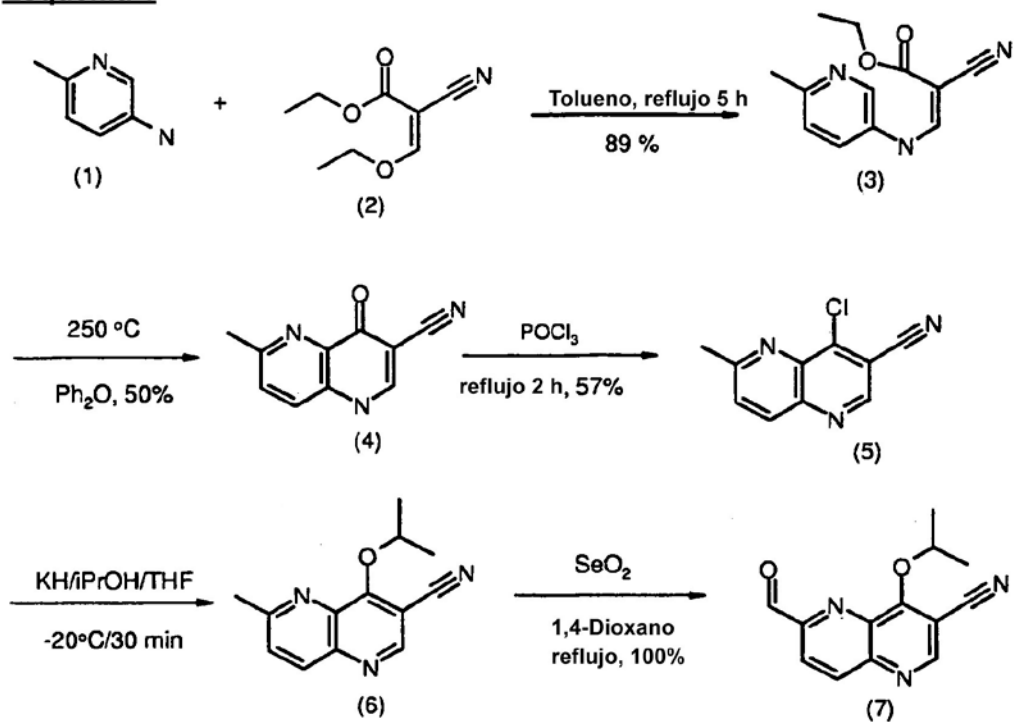
R³ es -O-CH(CH₃)₂, y

X es -S-, o

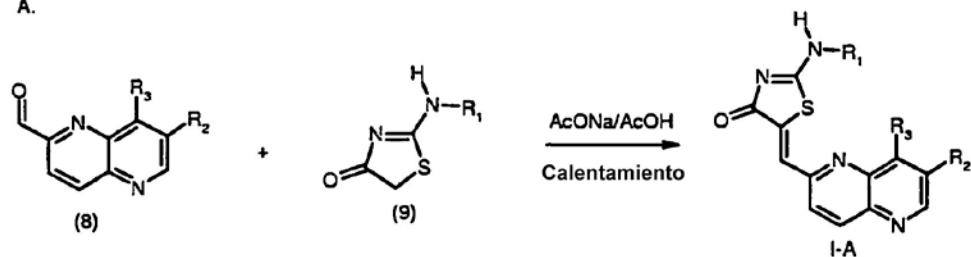
una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Los compuestos dados a conocer en la presente memoria y cubiertos por la fórmula I anteriormente indicada pueden mostrar tautomerismo o isomerismo estructural. Se pretende que la invención comprender cualquier forma tautomérica o isomérica estructural de estos compuestos, o mezclas de dichas formas, y no se encuentra limitada a cualquier forma tautomérica o isomérica estructural ilustrada en la fórmula proporcionada anteriormente.

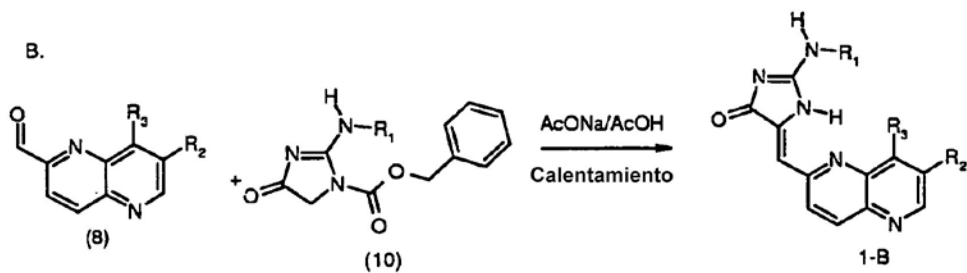
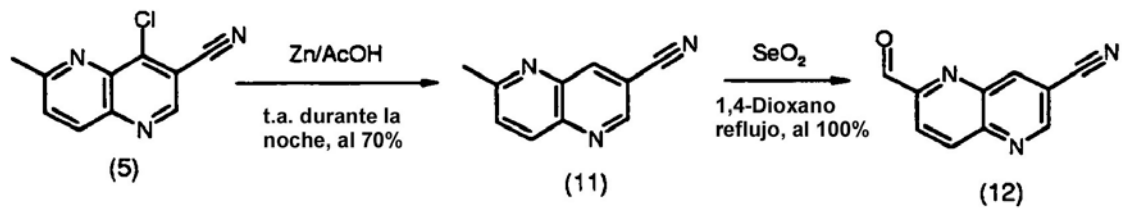
40 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier medio convencional. Los procedimientos adecuados para sintetizar dichos compuestos se proporcionan en los ejemplos. Generalmente, los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con las rutas sintéticas descritas posteriormente.

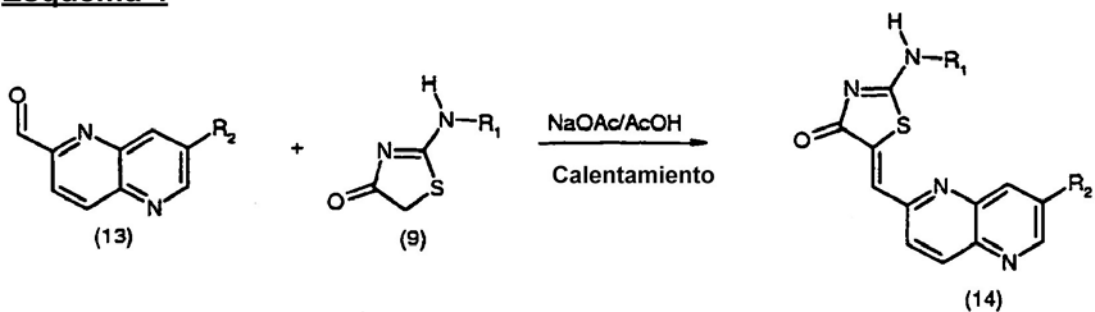
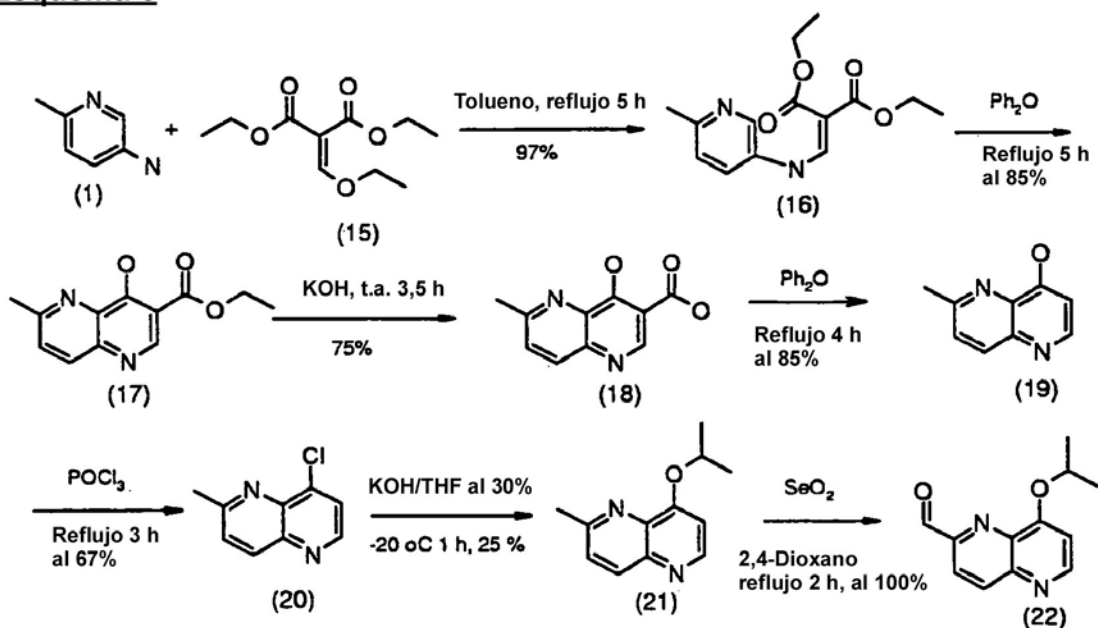
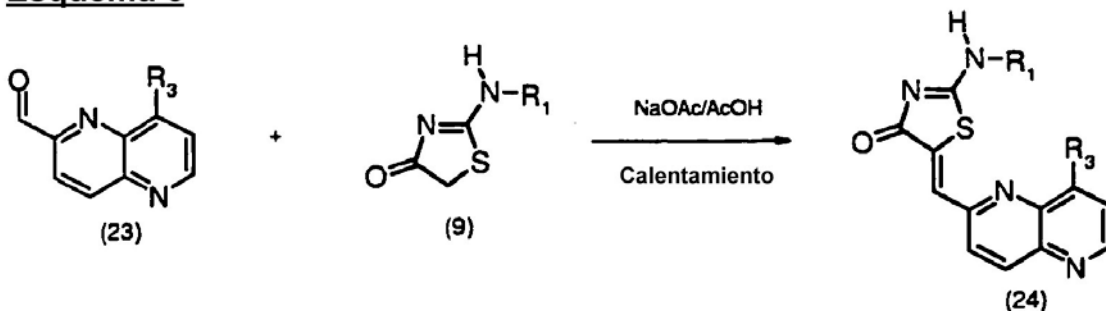
Esquema 1**Esquema 2**

A.



B.

**Esquema 3**

Esquema 4**Esquema 5****Esquema 6**

El compuesto 1 se encuentra comercialmente disponible de ChemPacific.

5

El compuesto 2 se encuentra comercialmente disponible de Aldrich.

El compuesto 8 puede prepararse mediante, por ejemplo, los procedimientos descritos en el Esquema 1.

El compuesto 9 puede obtenerse tal como se describe en el Ejemplo 5.

10

El compuesto 10 puede prepararse mediante, por ejemplo, los procedimientos descritos en Kuon et al., J. Med. Chem. 34:1845-1849, 1991.

El compuesto 13 puede prepararse mediante, por ejemplo, los procedimientos descritos en los Esquemas 2 y 3.

El compuesto 15 se encuentra comercialmente disponible de Fluka.

El compuesto 23 puede prepararse mediante, por ejemplo, los procedimientos descritos en el Esquema 5.

- 5 Generalmente, los compuesto de la invención pueden prepararse de acuerdo con los esquemas sintéticos proporcionados anteriormente. Además, los procedimientos adecuados para la preparación de dichos compuestos se proporcionan en los ejemplos.

Separación de una mezcla de estereoisómeros en estereoisómeros ópticamente puros (en el caso de que el compuesto de fórmula I sea quiral)

- 10 La separación opcional de estructuras isoméricas de fórmula I puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos conocidos, tales como, por ejemplo, la cromatografía líquida de alta presión de alta resolución o quiral (también conocida como HPLC quiral). Son bien conocidos los métodos de resolución, y se resumen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions" (Jacques J. *et al.*, John Wiley and Sons, NY, 1981). Los métodos de HPLC quiral son bien conocidos, y se resumen en "Separation of Enantiomers by Liquid Chromatographic Methods" (Pirkle W.H. y Finn J., en: "Asymmetric Synthesis", vol. 1, Morrison J.D., Editor, Academic Press, Inc., NY, 1983, páginas 87 a 124).

Conversión de un compuesto de fórmula I que porta un nitrógeno básico en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable

- 20 La conversión opcional de un compuesto de fórmula I que porte un nitrógeno básico en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable puede llevarse a cabo por medios convencionales. Por ejemplo, el compuesto puede tratarse con un ácido inorgánico, tal como, por ejemplo, ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o con un ácido orgánico apropiado, tal como ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, o similar.

Conversión de un compuesto de fórmula I que porta un grupo ácido carboxílico en una sal de metal alcalino farmacéuticamente aceptable

- 25 La conversión opcional de un compuesto de fórmula I que porta un grupo ácido carboxílico en una sal de metal alcalino farmacéuticamente aceptable puede llevarse a cabo por medios convencionales. Por ejemplo, el compuesto puede tratarse con una base inorgánica, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, o similar.

Formas cristalinas

- 30 En el caso de que los compuestos de la invención sean sólidos, el experto en la materia entenderá que stos compuestos, y sus sales, pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, la totalidad de las cuales se pretende que se encuentren comprendidas dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas.

Composiciones/formulaciones

- 35 En una realización alternativa, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de fórmula (I), o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente y/o portador farmacéuticamente aceptable.

- 40 Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. También pueden administrarse rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones para inyección. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden compuestos de fórmula I, y/o las sales de los mismos, pueden fabricarse de una manera conocida de la técnica, por ejemplo mediante procedimientos convencionales de mezcla, encapsulado, disolución, granulado, emulsificación, atrapamiento, preparación de grageas o liofilización. Estas preparaciones farmacéuticas pueden formularse con portadores inorgánicos u orgánicos terapéuticamente inertes. La lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales pueden utilizarse como dichos portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Entre los portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda se incluyen aceites vegetales, ceras y grasas. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, no resultan necesarios
- 45 generalmente portadores en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los portadores adecuados para la preparación de soluciones y jarabes son agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Los portadores adecuados para inyección son agua, alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales, fosfolípidos y surfactantes. Los portadores adecuados para los supositorios son aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos.
- 50

Para obtener una forma de dosificación soluble en agua estable, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención puede disolverse en una solución acuosa de un ácido orgánico o inorgánico. En el caso de que no se encuentre disponible una forma salina soluble, el compuesto puede disolverse en un cosolvente o combinación de cosolventes adecuado.

- 5 Las preparaciones farmacéuticas también pueden contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas, incluyendo ingredientes activos adicionales diferentes de aquellos de fórmula (I).
- 10 Las composiciones de la invención pueden prepararse de maneras generalmente conocidas para la preparación de composiciones farmacéuticas, por ejemplo utilizando técnicas convencionales, tales como mezcla, disolución, granulado, preparación de grageas, levigado, emulsificación, encapsulado, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de una manera convencional utilizando uno o más portadores fisiológicamente aceptables, que pueden seleccionarse de entre excipientes y
- 15 auxiliares que faciliten el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente.

Dosificaciones

- 20 Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos de fórmula (I), resultan útiles en el tratamiento o control de los trastornos de proliferación celular, incluyendo la quimioprevención del cáncer. La quimioprevención se define como inhibidora del desarrollo del cáncer invasivo mediante el bloqueo del suceso mutagénico iniciador como mediante el bloqueo de la progresión de las células premalignas que ya han sufrido un insulto de inhibición de la recaída tumoral. Estos compuestos y formulaciones que contienen dichos compuestos resultan particularmente
- 25 útiles en el tratamiento o control de los tumores sólidos, tales como, por ejemplo, los tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

- Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención se refiere a una cantidad de compuesto que resulta efectiva para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad, o para prolongar la supervivencia del sujeto bajo tratamiento. La determinación de una
- 30 cantidad terapéuticamente efectiva se encuentra comprendida dentro de los conocimientos del experto en la materia.

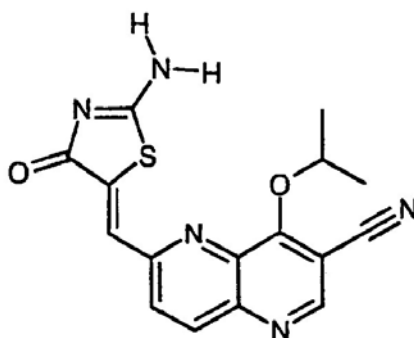
- La cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto según la presente invención puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse de una manera conocida de la técnica. Dicha dosis se ajustará a las necesidades individuales en cada caso particular, incluyendo el compuesto o compuestos
- 35 específicos que se administran, la vía de administración, la condición bajo tratamiento, así como el paciente bajo tratamiento. En general, en el caso de la administración oral o parenteral en seres humanos adultos que pesan aproximadamente 70 kg, debería resultar apropiada una dosis diaria de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 10.000 mg, preferentemente de entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 1.000 mg, aunque el límite superior puede excederse cuando se encuentre indicado. La dosis diaria puede administrarse en forma de una única dosis o en dosis divididas, o para la administración
- 40 parenteral puede administrarse en forma de infusión continua.

- La presente invención considera además métodos para modular o inhibir la actividad de la proteína quinasa CDK1, por ejemplo en tejido de mamífero, mediante la puesta en contacto con un compuesto de la invención. La actividad de los compuestos de la invención como agentes antiproliferativos se mide
- 45 fácilmente mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante la utilización de cultivos celulares completos en un ensayo de MTT. La actividad de los agentes inventivos como moduladores de la actividad de la proteína quinasa CDK1 puede medirse mediante cualquiera de los métodos disponibles para el experto en la materia, incluyendo ensayos *in vivo* y/o *in vitro*. Entre los ejemplos de ensayos adecuados para las mediciones de actividad se incluyen aquellos descritos en la publicación de patente internacional nº WO 99/21845; Parast *et al.*, Biochemistry 37:16788-16801, 1998; Connell-Crowley y Harpes, Cell Cycle: Materials and Methods (Michele Pagano, editorial Springer, Berlin, Alemania) (1995); publicación de patente
- 50 internacional nº WO 97/34876; y publicación de patente internacional nº WO 96/14843. Estas propiedades pueden evaluarse, por ejemplo, mediante la utilización de uno o más de los procedimientos de ensayo biológico proporcionados en los ejemplos, posteriormente.

Ejemplos

- 55 Ejemplo 1

6-(2-Amino-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil)-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo

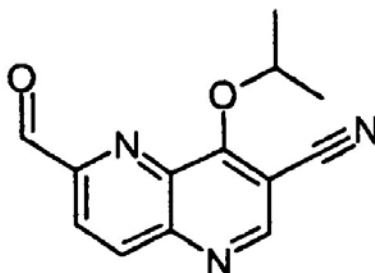


5 A una mezcla de pseudotiohidantoína (Aldrich, al 97%, 23,2 mg, 0,20 mmoles), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles), tamices moleculares y 6-formil-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (53,1 mg, 0,22 mmoles) (preparado tal como se indica posteriormente) en un tubo sellado se añadió AcOH(0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de entre 85°C y 95°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción seguidamente se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituroó con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua. A continuación, el sólido se suspendió en DMF caliente (20 ml) y se filtró nuevamente. El filtrado se concentró, proporcionando un sólido marrón: 55,8 mg, que después se purificó mediante columna flash Biotage (1% a 6% de MeOH en CH₂Cl₂), proporcionando 6-(2-amino-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil)-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido amarillento (15,5 mg, 22,8%). HR-ES (+) m/e calculado para C₁₆H₁₃N₅O₂S (M+H)⁺ 340,0863, observado: 340,0863.

A 6-formil-4-isopropoxil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo

Este compuesto se preparó de la manera siguiente, utilizando el procedimiento del Esquema 1, anteriormente.

15 6-Formil-4-isopropoxil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo



(7)

20 Etil-éster de ácido 2-ciano-3-(6-metil-piridín-3-ilamino)-acrílico (3): a una solución de 3-amino-6-picolina (ChemPacific, 15,00 g, 138,70 mmoles) en tolueno (400 ml) se añadió etil(etoximetilén)cianoacetato (Aldrich, al 98%, 35,88 g, 208,00 moles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el sólido se recogió mediante filtración, proporcionando etil-éster de ácido 2-ciano-3-(6-metil-piridín-3-ilamino)-acrílico (21,0 g). El filtrado se concentró y el residuo seguidamente se purificó mediante columna Biotage, eluyendo con un gradiente de 30% a 75% de AcOEt en nHex, proporcionando etil-éster de ácido 2-ciano-3-(6-metil-piridín-3-ilamino)-acrílico (7,6 g, rendimiento total: 28,6 g, 89,0%), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25 6-Metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (4): la suspensión de etil-éster de ácido 2-ciano-3-(6-metil-piridín-3-ilamino)-acrílico (8,8 g, 38,05 mmoles) en éter difenílico (190 ml) se calentó bajo reflujo durante 5 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en n-hexano (800 ml) y el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con THF frío, proporcionando 6-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (3,86 g, 54,8%). HR-MS-EI (+) m/e calculado para C₁₀H₇N₃O (M⁺) 185,0589, observado: 185,0591.

35 4-Cloro-6-metil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (5): la suspensión de 6-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (1,47 g, 7,93 mmoles) en POCl₃ (25 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se refrescó con agua helada y se basificó con NH₄OH, seguido de la extracción con AcOEt. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina y se secó sobre NaSO₄, y se concentró, proporcionando 4-cloro-6-metil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de

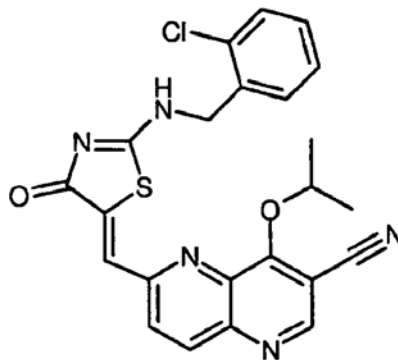
un sólido marrón (0,92 g, 57,1%). HR-MS-EI (+) m/e calculado para $C_{10}H_6ClN_3$ (M^+) 203,0250, observado: 203,0252.

5 4-Isopropoxi-6-metil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (6): a un matraz de 50 ml con KH (al 30%, 685 mg, 6,0 mmoles, prelavado con n-Hex) se añadió una solución de isopropanol anhidro (0,76 ml, 10,0 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla de reacción se enfrió a $-20^{\circ}C$. Se añadió
10 gota a gota 4-cloro-6-metil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (407,0 mg, 2,0 mmoles) en THF (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a $-20^{\circ}C$ hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se refrescó con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt (100 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, proporcionando el producto crudo, que se purificó mediante columna flash (AcOEt/Hex=1/3 a 3/2), proporcionando 4-isopropoxi-6-metil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de sólido blanco (240,0 g, 52,8%), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

15 6-Formil-4-isopropoxil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (7): a una solución de 4-isopropoxi-6-metil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (260,0 mg, 1,14 mmoles) en 1,4-dioxano se añadió SeO_2 (165,0 mg, 1,48 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3,5 horas, cuando la TLC mostró que no quedaba material de partida, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El sólido se lavó con AcOEt caliente y el filtrado seguidamente se concentró, proporcionando 6-formil-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido (270,3 mg, 98,3). HR-MS-EI (+) m/e calculado para $C_{13}H_{11}N_3O_2$ (M^+) 241,0851, observado: 241,0854.

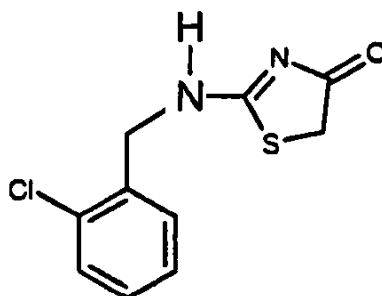
20 Ejemplo 2

6-[2-(2-Cloro-bencilamino)-5-oxo-3,5-dihidro-imidazol-4-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo



25 A una mezcla de 2-(2-cloro-bencilamino)-tiazol-4-ona (48,1 mg, 0,20 mmoles) (preparada tal como se describe posteriormente), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles), tamices moleculares, y 6-formil-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (53,1 mg, 0,22 mmoles) (ver el Ejemplo 1), en un tubo sellado, se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de entre $85^{\circ}C$ y $95^{\circ}C$ (baño de aceite) durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua. A continuación, el sólido se suspendió en MeOH caliente (50 ml) y se filtró nuevamente. El filtrado se concentró, proporcionando un sólido marrón: 120,3 mg, que se purificó mediante columna flash Biotage (MeOH al 1% a 6% en CH_2Cl_2), proporcionando 6-[2-(2-cloro-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido
30 amarillento (32,8 mg, 35,3%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{23}H_{18}ClN_5O_2S$ ($M+H^+$) 464,0943, observado: 464,0943.

2-(2-Cloro-bencilamino)-tiazol-4-ona

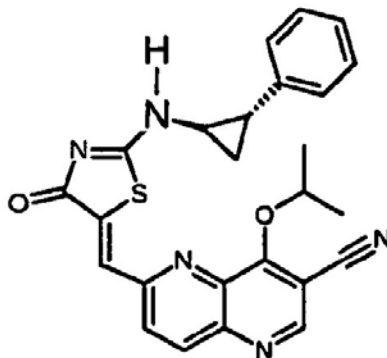


35

Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 5, se obtuvo 2-(2-bencilamino)-tiazol-4-na a partir de 2-cloro-bencilamina (Aldridh), rodanina, cloruro mercuríco y DIEA. LC-MS m/e 241 (MH^+).

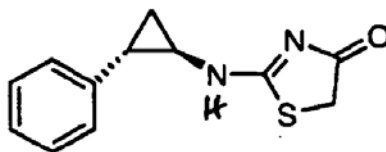
Ejemplo 3

4-Isopropoxi-6-[4-oxo-2-(2-fenil-ciclopropilamino)-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo



5 A una mezcla de 2-(trans)-fenilciclopropilamino-tiazol-4-ona (38,0 mg, 0,16 mmoles) (preparada tal como se describe posteriormente), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 6-formil-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (68,2 mg, 0,28 mmoles) (ver el Ejemplo 1) en un tubo sellado, se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C (baño de aceite) durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua. A continuación, el sólido se suspendió en AcOEt (20 ml) y se filtró a través de un vidrio. Se lavó el sólido con AcOEt y se secó, proporcionando 4-isopropoxi-6-[4-oxo-2-(2-fenil-ciclopropilamino)-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido amarillento (34,8 mg, 46,7%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{25}H_{21}N_5O_2S$ (M+H)⁺ 456,1489, observado: 456,1488.

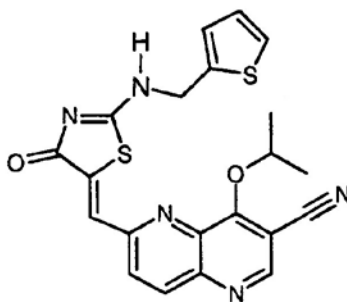
2-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilamino)-tiazol-4-ona



15 Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 5, se obtuvo 2-(1R,2S)-2-fenil-ciclopropilamino)-tiazol-4-ona a partir de hidrocloruro de (1R,2S)-2-fenilciclopropilamina (Aldrich), rodanina, cloruro mercúrico y DIEA. LC-MS m/e 232 (MH⁺).

Ejemplo 4

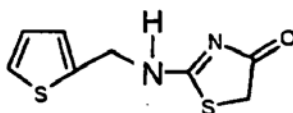
4-Isopropoxi-6-{4-oxo-2-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-4H-tiazol-5-ilidenmetil}-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo



20

25 A una mezcla de 2-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-tiazol-4-ona (34,0 mg, 0,16 mmoles, preparada tal como se describe posteriormente), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 6-formil-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (57,9 mg, 0,24 mmoles) (ver el Ejemplo 1) en un tubo sellado se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C (baño de aceite) durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua. Seguidamente, el sólido se suspendió en AcOEt (20 ml) y se filtró. El sólido se lavó con AcOEt y se secó, proporcionando 4-isopropoxi-6-{4-oxo-2-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-4H-tiazol-5-ilidenmetil}-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido marrón pálido (35,4 mg, 50,8%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{21}H_{17}N_5O_2S_2$ (M+H)⁺ 436,0897, observado: 436,0895.

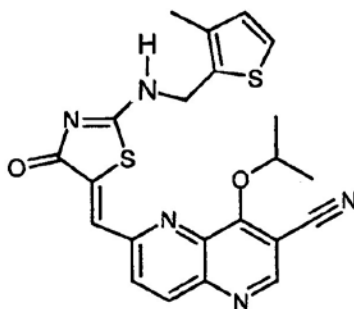
2-(Tiofén-2-ilmetil)-amino)-tiazol-4-ona



Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 5, se obtuvo 2-(tiofén-2-ilmetil-amino)-tiazol-4-ona partiendo de tiofén-2-ilmetil-amina (Aldrich), rodanina, cloruro mercúrico y DIEA. LC-MS m/e 259 (MH⁺).

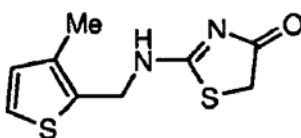
Ejemplo 5

4-Isopropoxi-6-{2-[(3-metil-tiofén-2-ilmetil)-amino]-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil}-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo



A una mezcla de 2-[(3-metil-tiofén-2-ilmetil)-amino]-tiazol-4-ona (36,2 mg, 0,16 mmoles) (preparada tal como se describe posteriormente), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 6-formil-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (50,2 mg, 0,21 mmoles) (ver el Ejemplo 1) en un tubo sellado se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C (baño de aceite) durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua. Seguidamente el sólido se suspendió en AcOEt (20 ml) y se filtró a través de un vidrio. El sólido se lavó con AcOEt y se secó, proporcionando 4-isopropoxi-6-{2-[(3-metil-tiofén-2-ilmetil)-amino]-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil}-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido marrón pálido (22,6 mg, 32,4%). HR-ES(+) m/e calculado para C₂₂H₁₉N₅O₂S₂ (M+H)⁺ 450,1053, observado: 450,1051.

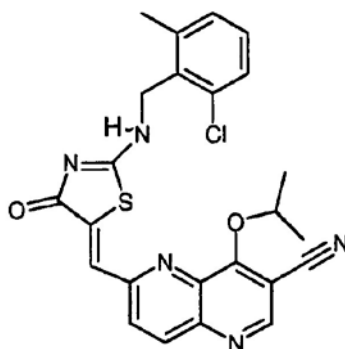
2-[(3-Metil-tiofén-2-ilmetil)-amino]-tiazol-4-ona



A una solución de 3-metil-tiofén-2-ilmetilamina (700 mg, 5,5 mmoles) (Maybridge) y rodanina (732 mg, 5,5 mmoles) en acetonitrilo (30 ml) se añadió diisopropiletilamina (DIEA) (1,91 ml, 11 mmoles) a temperatura ambiente. A continuación, esta solución se enfrió a 0°C y se añadió cloruro mercúrico (1,52 g, 5,6 mmoles) en una parte. Tras la adición, se dejó que la suspensión se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. Los sólidos negros resultantes se filtraron a través de un tapón de Celite y se lavaron con acetonitrilo (200 ml) y acetato de etilo (250 ml). Se separaron los filtrados bajo vacío y el residuo crudo se disolvió en diclorometano (150 ml) y se lavó con agua y solución hipersalina. Tras secar sobre sulfato de magnesio, se separó el filtrado bajo vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se diluyó con hexanos (10 ml). Tras el almacenamiento durante la noche bajo refrigeración, los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con diclorometano. Tras secar al aire, se aislaron 390 mg (rendimiento. 31,5%) de 2-[(3-metil-tiofén-2-ilmetil)-amino]-tiazol-4-ona en forma de un sólido amorfo amarillo pálido: EI-HRMS m/e calculado para C₉H₁₀N₂OS₂ (M⁺) 226,0235, observado: 226,0232.

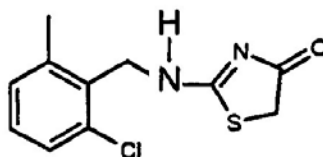
Ejemplo 6

6-[2-(2-Cloro-6-metil-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo



5 A una mezcla de 2-(2-cloro-6-metil-bencilamino)-tiazol-4-ona (40,81 mg, 0,16 mmoles) (preparada tal como se describe posteriormente), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 6-formil-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (50,2 mg, 0,21 mmoles) (ver el Ejemplo 1) en un tubo sellado se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C (baño de aceite) durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua. Seguidamente, el sólido se resuspendió en AcOEt (20 ml) y se filtró. A continuación, el filtrado se concentró, proporcionando un sólido marrón (45,7 mg), que se recrystalizó a partir de AcOEt-MeOH, proporcionando 6-[2-(2-cloro-6-metil-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidnmetil]-4-isopropoxi[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido marrón pálido (12,8 mg, 16,7%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{24}H_{20}ClN_5O_2S$ (M+H)⁺ 478,1099, observado: 478,1097.

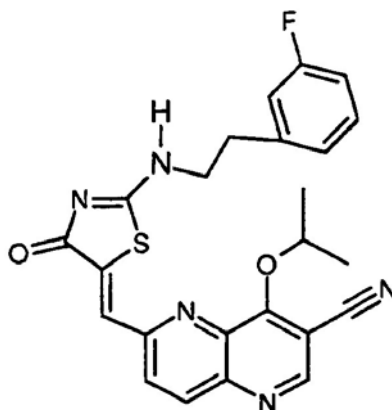
2-(2-Cloro-6-metil-bencilamino)-tiazol-4-ona



15 Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 5, se preparó 2-(2-cloro-6-metil-bencilamino)-tiazol-4-ona a partir de 2-cloro-6-metil-bencilamina (Lancaster), rodanina, cloruro mercúrico y DIEA. LC-MS m/e 259 (MH⁺).

Ejemplo 7

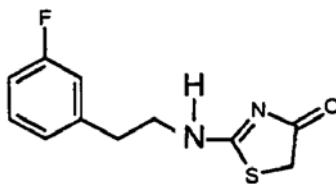
6-[2-[2-(3-Fluoro-fenil)-etilamino]-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo



20 A una mezcla de 2-[2-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-tiazol-4-ona (38,1 mg, 0,16 mmoles) (preparada tal como se describe posteriormente), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 6-formil-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (50,2 mg, 0,21 mmoles) (ver el Ejemplo 1) en un tubo sellado se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C (baño de aceite) durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua. Seguidamente, el sólido se resuspendió en AcOEt (20 ml) y se filtró a través de un filtro de vidrio. El sólido se lavó con AcOEt y se secó, proporcionando 6-[2-[2-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-4-

oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido verde pálido (30,7 mg, 41,6%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{24}H_{20}FN_5O_2S$ ($M+H$)⁺ 462,1395, observado: 462,1395.

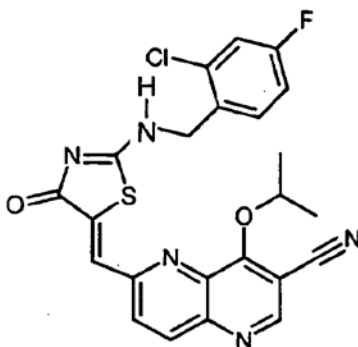
2-[2-Fluoro-fenil]-etilamino]-tiazol-4-ona



- 5 Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 5, se obtuvo 2-[2-(3-fluorofenil)-etilamino]-tiazol-4-ona a partir de (3-fluorofenil)-etilamina (Aldrich), rodanina, cloruro mercúrico y DIEA. HR-ES (+) m/e calculado para $C_{11}H_{11}FN_2OS$ ($M+H$)⁺ 239,0649, observado: 239,0647.

Ejemplo 8

6-[2-(2-Cloro-4-fluoro-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo

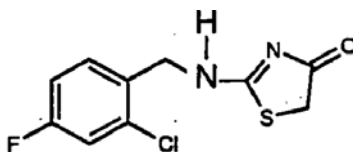


10

- 15 A una mezcla de 2-(2-cloro-4-fluoro-bencilamino)-tiazol-4-ona (41,4 mg, 0,16 mmoles) (preparada tal como se describe posteriormente), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 6-formil-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (50,2 mg, 0,21 mmoles) (ver el Ejemplo 1) en un tubo sellado se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C (baño de aceite) durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua. Seguidamente, el sólido se suspendió en AcOEt, se filtró nuevamente a través de un papel de filtro, proporcionando 6-[2-(2-cloro-4-fluorobencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido marrón pálido (19,2 mg, 24,9%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{23}H_{17}FCIN_5O_2S$ ($M+H$)⁺ 482,0849, observado: 482,0848.

20

2-(2-Cloro-4-fluoro-bencilamino)-tiazol-4-ona

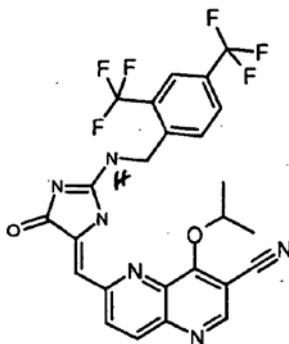


Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 5, se obtuvo 2-(2-cloro-4-fluoro-bencilamino)-tiazol-4-ona a partir de 2-cloro-4-fluoro-bencilamina (Lancaster), rodanina, cloruro mercúrico y DIEA. LC-MS m/e 259 (MH)⁺.

25

Ejemplo 9

6-[2-(2,4-Bis-trifluorometil-bencilamino)-5-oxo-3,5-dihidro-imidazol-4-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo

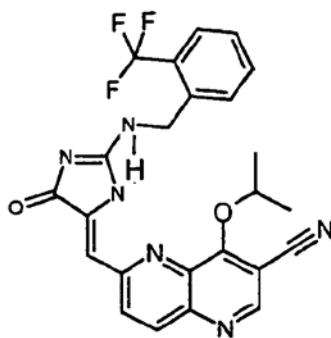


5 A una mezcla de bencil-éster de ácido 2-(2,4-bis-trifluorometil-bencilamino)-4-oxo-4,5-dihidroimidazol-1-carboxílico (preparado tal como se describe en C-H Kwon *et al.*, J. Med. Chem. 34:1845-1849, 1991), 6-formil-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (45,6 mg, 0,19 mmoles) (ver el Ejemplo 1) e iPrOH (5 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió piperidina (0,05 ml) y la suspensión

 10 seguidamente se calentó bajo reflujo durante 5 horas, proporcionando una solución marrón. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró, proporcionando un sólido amarillo pálido, 66,3 mg, que se purificó mediante purificación en columna flash, proporcionando 6-[2-(2,4-bis-trifluorometil-bencilamino)-5-oxo-3,5-dihidro-imidazol-4-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo, en forma de un sólido amarillo pálido, 20,6 mg (20,9%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{25}H_{18}F_6N_6O_2$ (M+H)⁺ 549,1468, observado: 549,1472.

Ejemplo 10

4-Isopropoxi-6-[5-oxo-2-(2-trifluorometil-bencilamino)-3,5-dihidro-imidazol-4-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo



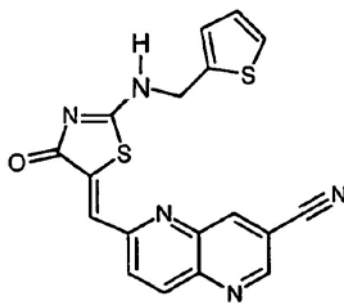
15

20 A una mezcla de bencil-éster de ácido 4-oxo-2-(2-trifluorometil-bencilamino)-4,5-dihidroimidazol-1-carboxílico (70,4 mg, 0,18 mmoles) (preparada tal como se describe en C-H Kwon *et al.*, J. Med. Chem. 34:1845-1849, 1991), 6-formil-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (56,5 mg, 0,23 mmoles) (ver el Ejemplo 1) e iPrOH (5 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió piperidina (0,05 ml) y la suspensión

 25 seguidamente se calentó bajo reflujo durante 5 horas, proporcionando una solución marrón. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró, proporcionando un sólido amarillo pálido, 66,3 mg, que se purificó mediante purificación en columna flash, proporcionando 4-isopropoxi-6-[5-oxo-2-(2-trifluorometil-bencilamino)-3,5-dihidro-imidazol-4-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo, en forma de un sólido amarillo pálido, 18,6 mg (21,5%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{24}H_{19}F_3N_6O_2$ (M+H)⁺ 481,1595, observado: 481,1595.

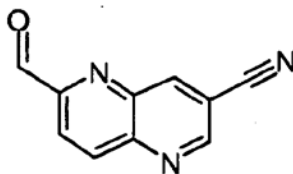
Ejemplo 11

6-[4-Oxo-2-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo



5 A una mezcla de 2-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-tiazol-4-ona (34,0 mg, 0,16 mmoles) (ver el Ejemplo 4), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 6- formil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (38,5 mg, 0,21 mmoles) (preparada tal como se describe posteriormente), en un tubo sellado, se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C (baño de aceite) durante 4,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. SE recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua. Seguidamente, el sólido se disolvió en DMF (1 ml) bajo calentamiento y después se vertió en agua helada y se filtró. El sólido se lavó con AcOEt y se secó, proporcionando 6-{4-oxo-2-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-4H-tiazol-5-ilidenmetil}-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido marrón oscuro (12,8 mg, 21,2%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{18}H_{11}N_5OS_2$ (M+H)⁺ 400,0297, observado: 400,0298.

6-Formil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (14)

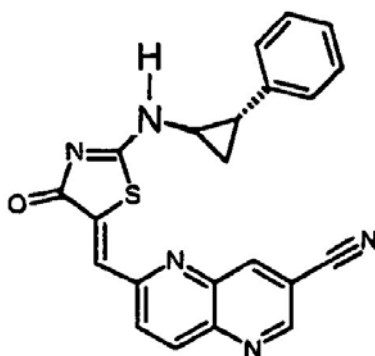


15 6-Metil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (13): a una solución de 4-cloro-6-metil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (200,0 mg, 0,98 mmoles) (compuesto 5, ver el Ejemplo 1) en AcOH (20 ml) se añadió cinc en polvo (156,1 mg, 2,40 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado seguidamente se concentró. El residuo se disolvió en AcOEt y se lavó con agua, Na₂CO₃ saturado, solución hipersalina y se secó, rindiendo 6-metil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido marrón pálido (120,0 mg, 71,3%). HR-MS-EI (+) m/e calculado para $C_{10}H_7N_3$ (M⁺) 169,0640, observado: 169,0639.

20 6-Formil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (14): a una solución de 6-metil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (220,0 mg, 1,30 mmoles) en 1,4-dioxano se añadió SeO₂ (187,6 mg, 1,70 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas, cuando la TLC mostró que no quedaba material de partida, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El sólido se lavó con AcOEt caliente y después el filtrado se concentró, proporcionando 6-formil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido (238,1 mg, 100,0%). HR-MS-EI (+) m/e calculado para $C_{10}H_5N_3O$ (M⁺) 183,0433, observado: 183,0433.

Ejemplo 12

6-[4-oxo-2-(2-fenil-ciclopropilamino)-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo

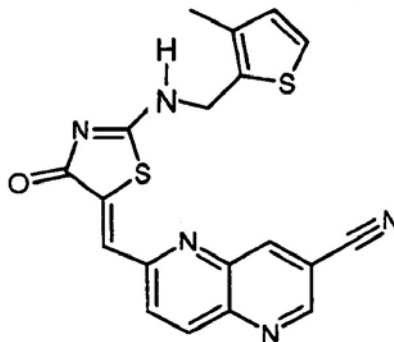


30 A una mezcla de 2-(trans)-fenilciclopropilamino-tiazol-4-ona (38,0 mg, 0,16 mmoles) (ver el Ejemplo 3), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 6-formil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (38,5 mg, 0,21 mmoles) (ver el

5 Ejemplo 11), en un tubo sellado, se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C (baño de aceite) durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua-acetona y éter, proporcionando 6-[4-oxo-2-(2-fenilciclopropilamino)-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido amarillento (13,7 mg, 18,3%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{22}H_{15}N_5OS$ (M+H)⁺ 398,1070, observado: 398,1071.

Ejemplo 13

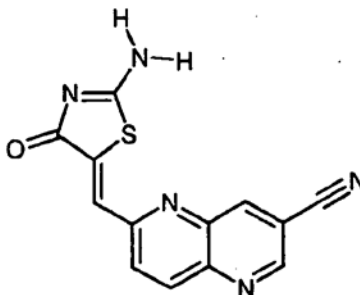
6-[2-[(3-Metil-tiofén-2-ilmetil)-amino]-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo



10 A una mezcla de 2-[(3-metil-tiofén-2-ilmetil)-amino]-tiazol-4-ona (21,7 mg, 0,10 mmoles), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) (ver el Ejemplo 5), y 6-formil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (22,0 mg, 0,12 mmoles) (ver el Ejemplo 11), en un tubo sellado, se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C (baño de aceite) durante 1,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua, AcOEt y éter, proporcionando 6-[2-[(3-metil-tiofén-2-ilmetil)-amino]-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido marrón pálido (14,0 mg, 35,8%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{19}H_{13}N_5OS_2$ (M+H)⁺ 414,0454, observado: 414,0452.

Ejemplo 14

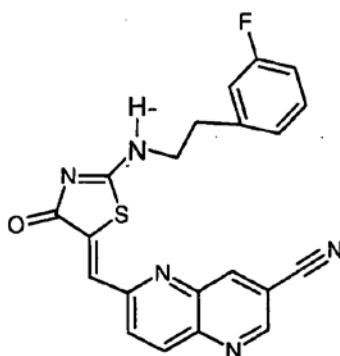
6-(2-Amino-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil)-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo



20 A una mezcla de pseudotiohidantoína (Aldrich, al 97%, 23,2 mg, 0,20 mmoles), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles), tamices moleculares y 6-formil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (38,5 mg, 0,21 mmoles) (ver el Ejemplo 11), en un tubo sellado, se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 3,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua, AcOEt y éter, proporcionando 6-(2-amino-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil)-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido amarillento (30,3 mg, 44,6%). LR-ES(+) m/e 282 (M+H).

Ejemplo 15

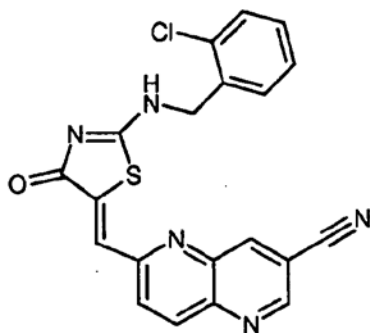
6-[2-[2-(3-Fluoro-fenil)-etilamino]-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo



5 A una mezcla de 2-[2-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-tiazol-4-ona (40,9 mg, 0,17 mmoles) (ver el Ejemplo 7), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 6-formil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (33,6 mg, 0,18 mmoles) (ver el Ejemplo 11), en un tubo sellado, se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C (baño de aceite) durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua, AcOEt y éter, proporcionando 6-[2-[2-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido marrón oscuro (20,8 mg, 30,1%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{21}H_{14}FN_5OS$ (M+H)⁺ 404,0976, observado: 404,0977.

10 Ejemplo 16

6-[2-(2-Cloro-bencilamino)-5-oxo-3,5-dihidro-imidazol-4-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo

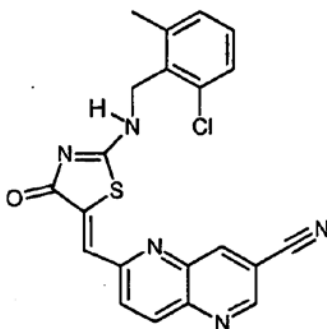


15 A una mezcla de 2-(2-cloro-bencilamino)-tiazol-4-ona (40,9 mg, 0,17 mmoles) (ver el Ejemplo 2), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 6-formil-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (53,1 mg, 0,22 mmoles) (ver el Ejemplo 11), en un tubo sellado, se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C (baño de aceite) durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua, acetona y éter, proporcionando 6-[2-(2-clorobencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido marrón oscuro (20,8 mg, 30,1%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{20}H_{12}ClN_5OS$ (M+H)⁺ 406,0524, observado: 406,0525.

20

Ejemplo 17

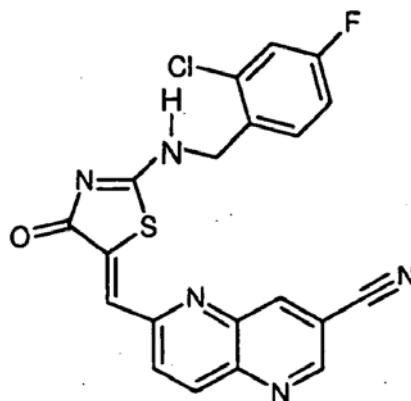
6-[2-(2-Cloro-6-metil-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo



A una mezcla de 2-(2-cloro-6-metil-bencilamino)-tiazol-4-ona (40,81 mg, 0,16 mmoles) (ver el Ejemplo 6), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 6-formil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (33,6 mg, 0,18 mmoles) (ver el Ejemplo 11), en un tubo sellado, se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110°C (baño de aceite) durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua, AcOEt y éter, proporcionando un sólido marrón (45,7 mg), que se recrystalizó a partir de AcOEt-MeOH, proporcionando 6-[2-(2-cloro-6-metilbencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido marrón (39,5 mg, 51,6%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{21}H_{14}ClN_5OS$ (M+H)⁺ 420,0681, observado: 420,0680.

10 Ejemplo 18

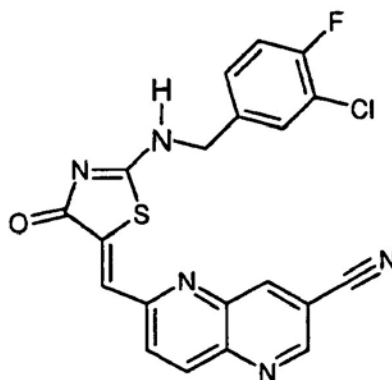
6-[2-(2-Cloro-4-fluoro-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo



A una mezcla de 2-(2-cloro-4-fluoro-bencilamino)-tiazol-4-ona (41,4 mg, 0,16 mmoles) (ver el Ejemplo 8), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 6-formil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (33,6 mg, 0,18 mmoles) (ver el Ejemplo 11), en un tubo sellado, se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C (baño de aceite) durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua, AcOEt y éter, proporcionando 6-[2-(2-cloro-4-fluoro-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido marrón pálido (22,6 mg, 33,3%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{20}H_{11}FCIN_5OS$ (M+Na)⁺ 446,0249, observado: 446,0251.

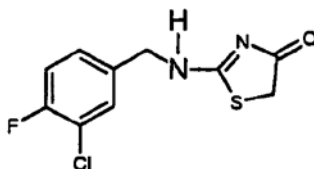
20 Ejemplo 19

6-[2-(3-Cloro-4-fluoro-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo



A una mezcla de 2-(3-cloro-4-fluoro-bencilamino)-tiazol-4-ona (41,4 mg, 0,16 mmoles) (preparada tal como se describe posteriormente), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 6-formil-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo (33,6 mg, 0,18 mmoles) (ver el Ejemplo 11), en un tubo sellado, se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C (baño de aceite) durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua, AcOEt y éter, proporcionando 6-[2-(3-cloro-4-fluoro-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo en forma de un sólido marrón pálido (30,6 mg, 45,1%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{20}H_{11}FCIN_5OS$ (M+H)⁺ 424,0430, observado: 424,0431.

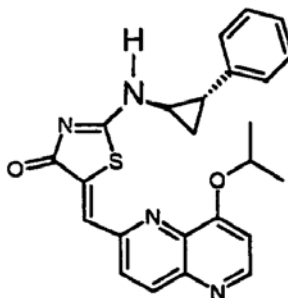
2-(3-Cloro-4-fluoro-bencilamino)-tiazol-4-ona



Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 5, se preparó 2-(3-cloro-4-fluorobencilamino)-tiazol-5-ona a partir de 3-cloro-4-fluorobencilamina (Lancaster), rodanina, cloruro mercúrico y DIEA. LC-MS m/e 259 (MH⁺).

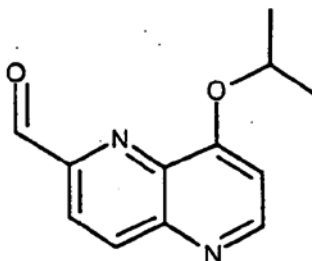
5 Ejemplo 20

5-(8-Isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetileno)-2-(2-fenil-ciclopropilamino)-tiazol-4-ona



A una mezcla de 2-(trans)-fenilciclopropilamino-tiazol-4-ona (76,0 mg, 0,32 mmoles) (ver el Ejemplo 3), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-carbaldehído (77,8 mg, 0,36 mmoles) (preparado tal como se describe posteriormente), en un tubo sellado, se añadió AcOH (0,4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C (baño de aceite) durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua, acetona y éter, proporcionando 5-[(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetileno)-2-(2-fenilciclopropilamino)-tiazol-4-ona en forma de un sólido amarillento (101,5 mg, 73,7%). HR-ES (+) m/e calculado para C₂₄H₂₂N₄O₂S (M+H)⁺ 431,1536, observado: 431,1537.

8-Isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-carbaldehído (Esquema 5)



Dietil-éster de ácido 2-[(6-metil-piridín-3-ilamino)-metilén]-malónico: a una solución de 5-amino-2-picolina (ChemPacif, 10,80 g, 99,87 mmoles) (en tolueno, 125 ml) se añadió malonato de dietiltoximetileno (Fluka, 26,69 g, 119,80 moles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el sólido se recogió mediante filtración, proporcionando dietil-éster de ácido 2-[(6-metil-piridín-3-ilamino)-metilén]-malónico (24,0 g). El filtrado se concentró y el residuo seguidamente se purificó con una columna Biotage, eluyendo con un gradiente de 30% a 75% de AcOEt en n-Hex, proporcionando dietil-éster de ácido 2-[(6-metil-piridín-3-ilamino)-metilén]-malónico (2,9 g). Rendimiento total: 26,9 g, 97%. HR-ES (+) m/e calculado para C₁₄H₁₈N₂O₄ (M+H)⁺ 279,1340, observado: 279,1339.

Etil-éster de ácido 4-hidroxi-6-metil-[1,5]naftiridín-3-carboxílico: la suspensión de dietil-éster de ácido 2-[(6-metil-piridín-3-ilamino)-metilén]-malónico (24,0 g, 86,23 mmoles) en éter difenílico (300 ml) se calentó bajo reflujo durante 3 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en n-hexano (1.000 ml) y se recogió el sólido mediante filtración, proporcionando etil-éster de ácido 4-hidroxi-6-metil-[1,5]naftiridín-3-carboxílico (8,3 g, 42%). HR-MS-EI (+) m/e calculado para C₁₂H₁₂N₂O₃ (M⁺) 232,0848, observado: 232,0846.

Ácido 4-hidroxi-6-metil-[1,5]naftiridín-3-carboxílico: la suspensión de etil-éster de ácido 4-hidroxi-6-metil-[1,5]naftiridín-3-carboxílico (4,15 g, 17,87 mmoles) en KOH al 10% (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 hora. Se añadió HCl 3 N para ajustar el pH a 7. Se recogió el sólido mediante

filtración, proporcionando ácido 4-hidroxi-6-metil-[1,5]naftiridín-3-carboxílico (2,58 g, 72%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{10}H_8N_2O_3$ (M+H) 205,0608, observado: 205,0608.

5 6-Metil-[1,5]naftiridín-4-ol: la suspensión de ácido 4-hidroxi-6-metil-[1,5]naftiridín-3-carboxílico (2,58 g, 12,64 mmoles) en éter difenílico (100 ml) se calentó bajo reflujo durante 4 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de n-hexano (400 ml) y éter de petróleo (200 ml). Se recogió el sólido marrón mediante filtración, proporcionando 6-metil-[1,5]naftiridín-4-ol (1,71 g, 86%). HR-MS-EI (+) m/e calculado para $C_9H_8N_2O$ (M^+) 160,0637, observado: 160,0638.

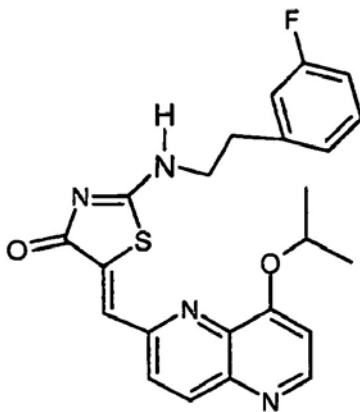
10 8-Cloro-2-metil-[1,5]naftiridina: la suspensión de 6-metil-[1,5]naftiridín-4-ol (1,60 g, 9,99 mmoles) en $POCl_3$ (25 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se refrescó con agua helada y se basificó con NH_4OH , seguido de la extracción con AcOEt. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina y se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró, proporcionando 8-cloro-2-metil-[1,5]naftiridina en forma de un sólido marrón (1,2 g, 67%). HR-MS-EI (+) m/e calculado para $C_9H_7N_2Cl$ (M^+) 178,0298, observado: 178,0297.

15 8-Isopropoxi-2-metil-[1,5]naftiridina: a un matraz de 100 ml con KH (al 30%, 2,7 g, 20,15 mmoles, prelavado con n-hexano) se añadió una solución de isopropanol anhidro (2,04 g, 33,59 mmoles) en THF anhidro (15 ml) a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla de reacción se enfrió a $-20^\circ C$. Se añadió gota a gota 8-cloro-2-metil-[1,5]naftiridina (1,20 g, 6,72 mmoles) en THF (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a $-20^\circ C$ hasta la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción vertió en 20 ml de agua helada y se extrajo con AcOEt (100 ml x 3). Las capas orgánicas se agruparon sobre Na_2SO_4 y se concentraron, proporcionando el producto crudo, que se purificó mediante columna flash (AcOEt/Hex=1/3-3/2), proporcionando 8-isopropoxi-2-metil-[1,5]naftiridina en forma de sólido blanco (0,34 g, 25%). HR-MS-EI (+) m/e calculado para $C_{12}H_{14}N_2O$ (M^+) 202,1106, observado: 202,1107.

25 8-Isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-carbaldehído: a una solución de 8-isopropoxi-2-metil-[1,5]naftiridina (1,13 g, 5,60 mmoles) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió SeO_2 (0,80 g, 7,20 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas, hasta que la TLC mostró que no quedaba material de partida, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Se lavó el sólido con AcOEt caliente y seguidamente el filtrado se concentró, proporcionando 8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-carbaldehído en forma de un sólido amarillo pálido (1,20 g, 100%). HR-MS-EI (+) m/e calculado para $C_{12}H_{12}N_2O_2$ (M^+) 216,0899, observado: 216,0900.

30 Ejemplo 21

2-[2-(3-Fluoro-fenil)-etilamino]-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-tiazol-4-ona

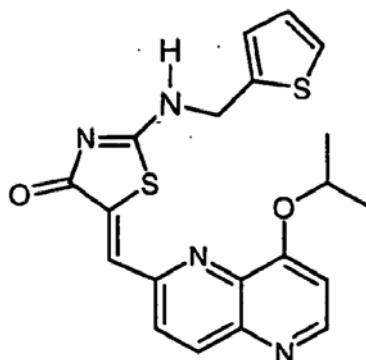


35 A una mezcla de 2-[2-(3-fluorofenil)-etilamino]-tiazol-4-ona (38,1 mg, 0,16 mmoles) (ver el Ejemplo 7), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-carbaldehído (38,9 mg, 0,18 mmoles) (ver el Ejemplo 20) en un tubo sellado se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a $100^\circ C$ (baño de aceite) durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua, acetona y éter, proporcionando 2-[2-(3-fluorofenil)-etilamino]-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-tiazol-4-ona en forma de un sólido verde pálido (45,9 mg, 65,8%). HR-ES(+) m/e calculado para $C_{23}H_{21}FN_4O_2S$ (M+H)⁺ 437,1442, observado: 437,1443.

40

Ejemplo 22

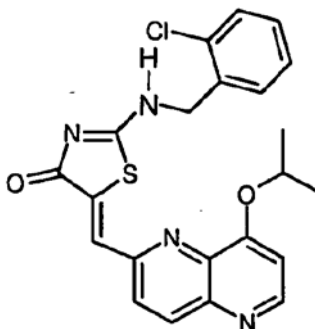
5-(8-Isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-2-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-tiazol-4-ona



- 5 A una mezcla de 2-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-tiazol-4-ona (34,0 mg, 0,16 mmoles) (ver el Ejemplo 4), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-carbaldehído (38,9 mg, 0,18 mmoles) (ver el Ejemplo 20) en un tubo sellado se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C (baño de aceite) durante 4,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituroó con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua, acetona y éter, proporcionando 5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-2-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-tiazol-4-ona en forma de un sólido marrón pálido (29,8 mg, 45,4%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{20}H_{18}N_4O_2S_2$ (M+H)⁺ 411,0944, observado: 411,0945.

10 Ejemplo 23

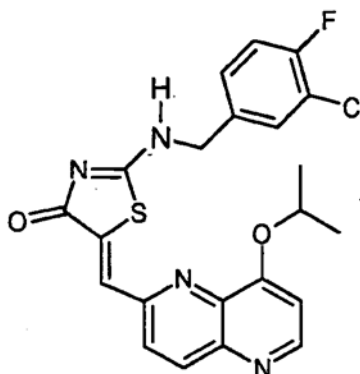
2-(2-Cloro-bencilamino)-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-tiazol-4-ona



- 15 A una mezcla de 2-(2-cloro-bencilamino)-tiazol-4-ona (38,5 mg, 0,16 mmoles) (ver el Ejemplo 2), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles), tamices moleculares y 8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-carbaldehído (38,9 mg, 0,18 mmoles) (ver el Ejemplo 20) en un tubo sellado se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C (baño de aceite) durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituroó con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua, acetona y éter, proporcionando 2-(2-cloro-bencilamino)-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-tiazol-4-ona en forma de un sólido marrón (31,4 mg, 44,7%). HR-ES(+) m/e calculado para $C_{22}H_{19}ClN_4O_2S$ (M+H)⁺ 439,0990, observado: 439,0987.

20 Ejemplo 24

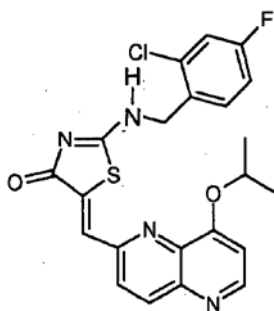
2-(3-Cloro-4-fluoro-bencilamino)-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-tiazol-4-ona



A una mezcla de 2-(3-cloro-4-fluoro-bencilamino)-tiazol-4-ona (41,4 mg, 0,16 mmoles) (ver el Ejemplo 19), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-carbaldehído (38,9 mg, 0,18 mmoles) (ver el Ejemplo 20) en un tubo sellado se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C (baño de aceite) durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua, acetona y éter, proporcionando 2-(3-cloro-4-fluoro-bencilamino)-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-tiazol-4-ona en forma de un sólido marrón pálido (63,5 mg, 86,9%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{22}H_{18}FCIN_4O_2S$ (M+H)⁺ 457,0896, observado: 457,0897.

Ejemplo 25

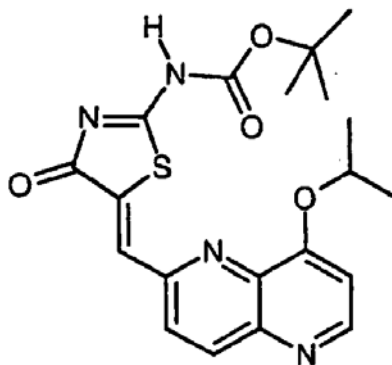
2-(2-Cloro-4-fluoro-bencilamino)-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-tiazol-4-ona



A una mezcla de 2-(2-cloro-4-fluoro-bencilamino)-tiazol-4-ona (41,4 mg, 0,16 mmoles) (ver el Ejemplo 18), AcONa (160 mg, 1,95 mmoles) y 8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-carbaldehído (38,9 mg, 0,18 mmoles) (ver el Ejemplo 20) en un tubo sellado se añadió AcOH (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C (baño de aceite) durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trituró con agua. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua, acetona y éter, proporcionando 2-(2-cloro-4-fluoro-bencilamino)-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-tiazol-4-ona en forma de un sólido marrón pálido (43,5 mg, 59,5%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{22}H_{18}FCIN_4O_2S$ (M+H)⁺ 457,0896, observado: 457,0897.

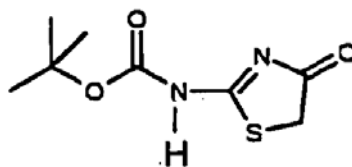
Ejemplo 26

Terc-butil-éster de ácido [5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il]-carbámico



A una suspensión de N-Boc-pseudotiohidantoína (138,4 mg, 0,64 mmoles; preparada tal como se describe posteriormente) y 8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-carbaldehído (155,6 mg, 0,72 mmoles) (ver el Ejemplo 20) en tolueno en un tubo de microondas se añadió ácido benzoico y piperidina. La mezcla de reacción se calentó, proporcionando una solución amarilla pálido y después se calentó a 140°C con microondas durante 15 minutos. Seguidamente, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con tolueno. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con tolueno, acetona y éter, proporcionando terc-butil-éster de ácido [5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il]-carbámico en forma de un sólido marrón pálido: 125,3 mg (47,2%). HR-ES (+) m/e calculado para $C_{20}H_{22}N_4O_4S$ (M+H)⁺ 415,1435, observado: 415,1436.

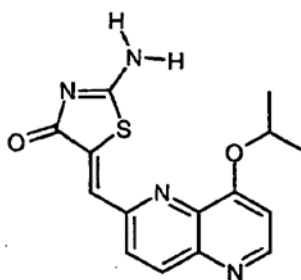
Terc-butil-éster de ácido (4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il)-carbámico



- 5 A una suspensión de pseudotiohidantoína (Aldrich, al 97%, 10,13 g, 84,61 mmoles) en acetonitrilo (159 ml) se añadió di-terc-butildicarbonato (20,32 g, 93,07 mmoles) y DMAP (11,37 g, 93,07 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró y seguidamente el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice Biotage, proporcionando terc-butil-éster de ácido (4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il)-carbámico en forma de un sólido blanco (2,75 g, 15,0%). EI-LRMS m/e calculado para C₈H₁₂NO₃S (M⁺) 215,1, observado: 215,1.

Ejemplo 27

- 10 2-Amino-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-tiol-4-ona



- 15 Una mezcla de terc-butil-éster de ácido [5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il]-carbámico (50,0 mg, 0,12 mmoles) (ver el Ejemplo 26) en xilenos (2,0 ml) se calentó a 150°C con un sintetizador por microondas CEM durante 1 hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con xilenos. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con acetona y éter, proporcionando 2-amino-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-tiazol-4-ona en forma de un sólido marrón pálido (27,3 mg, 72,0%). HR-ES (+) m/e calculado para C₁₅H₁₄N₄O₂S (M+H)⁺ 315,0910, observado: 315,0911.

Ejemplo 28

- 20 Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención pueden confirmarse mediante varios ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos ejemplificados a continuación se han llevado a cabo con los compuestos según la invención y las sales de los mismos. Los compuestos de la invención mostraron actividad de CDK1/ciclina B con valores de K_i inferiores a 5,0 μM. Esto demuestra que todos estos compuestos eran activos en la inhibición de CDK1/ciclina B.

Ensayos de quinasas

- 25 Para determinar la inhibición de la actividad de CDK1, se llevó a cabo un ensayo FlashPlate™ (NEN™ - Life Science Products) o un ensayo HTRF. Ambos tipos de ensayo de quinasas se llevaron a cabo utilizando complejo CDK1/ciclina B humano. Los clones de ADNc de GST-ciclina B (GST-cycB) y de CDK1 en vectores baculovirus fueron proporcionados por el Dr. W. Harper, del Baylor College of Medicine, Houston, Tx. Las proteínas se coexpresaron en células de insecto High Five™ y el complejo se purificó por
30 resina de glutatión-sefarosa (Pharmacia, Piscataway, NJ), tal como se ha descrito anteriormente (Harper J.W. *et al.*, Cell 75:805-816, 1993). Se utilizó una forma truncada etiquetada con 6x-histidina de la proteína del retinoblastoma (Rb) (aminoácidos 386 a 928) como el sustrato para el ensayo de CDK1/ciclina B (el plásmido de expresión fue proporcionado por la Dr. Veronica Sullivan, Department of Molecular Virology, Roche Research Centre, Welwyn Garden City, Reino Unido). La proteína Rb es un sustrato natural para la
35 fosforilación por CDK1 (ver Herwig y Strauss, Eur. J. Biochem. 246:581-601, 1997, y referencias citadas en el mismo). La expresión de la proteína de 62 Kd se encontraba bajo el control de un promotor inducible por IPTG en una cepa de *E. coli* M15. Las células se lisaron mediante sonicación y la purificación se llevó a cabo mediante ligado de lisados a pH 8,0 a una columna de agarosa quelada con Ni y pretratada con imidazol 1 mM. A continuación, la resina se lavó varias veces con tampones de pH progresivamente
40 decreciente hasta pH 6,0, y se eluyó con imidazol 500 mM. La proteína eluida se dializó frente a HEPES 20 mM, pH 7,5, glicerol al 30%, NaCl 200 mM y DTT 1 mM. Las proteínas de fusión de Rb purificadas se cuantificaron para determinar su concentración, se dividieron en alícuotas y se almacenaron a -70°C.

Para el ensayo de quinasas FlashPlate, se recubrieron placas FlashPlate de 96 pocillos con proteína Rb a una concentración de 10 µg/ml utilizando 100 µl por pocillo. Las placas se incubaron a 4°C durante la noche o a temperatura ambiente durante 3 horas en un agitador. Para controlar la fosforilación no específica, se recubrió una fila de pocillos con 100 µl/pocillo de tampón de recubrimiento (HEPES 20 mM, NaCl 0,2 M). A continuación, las placas se lavaron dos veces con tampón de lavado (Tween 20 al 0,01% en solución salina tamponada con fosfato). Los compuestos que debían someterse a ensayo ("compuestos de ensayo") se añadieron a los pocillos a una concentración final de 5x. Las reacciones se iniciaron mediante la adición inmediata de 40 µl de mezcla de reacción (HEPES 25 mM, MgCl₂ 20 mM, Tween 20 al 0,002%, DTT 2 mM, ATP 1 µM, 33P-ATP 3,3 nM) y una cantidad suficiente de enzima para proporcionar un número de pulsos superior a por lo menos 10 veces el nivel de fondo. Las placas se incubaron a temperatura ambiente en un agitador durante 30 minutos. Las placas se lavaron cuatro veces con el tampón de lavado, se sellaron y se realizaron recuentos en un contador de centelleo TopCount (Packard Instrument Co., Downers Grove, IL). El porcentaje de inhibición de la fosforilación de Rb, que es una medida de la inhibición de la actividad de CDK1, se determinó según la fórmula siguiente:

$$100 \times \frac{1 - \text{compuesto de ensayo - no específico}}{\text{total - no específico}}$$

en la que "compuesto de ensayo" se refiere al número medio de pulsos por minuto de las réplicas por duplicado del ensayo; "no específico" se refiere al número medio de pulsos por minuto en el caso de que no se añadiese CDK1/ciclina B, etc., y "total" se refiere al número medio de pulsos por minuto en el caso de que no se añadiese compuesto. El valor de IC₅₀ es la concentración de compuesto de ensayo que reduce en 50% la incorporación inducida por proteína quinasas del marcaje radioactivo bajo las condiciones de ensayo indicadas. El valor de la constante de inhibición K_i se calcula mediante la fórmula siguiente: K_i=IC₅₀/(1+[S]/K_m), en la que [S] es la concentración de ATP y K_m es la constante de Michaelis.

El ensayo de quinasas de fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) se llevó a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos (BD Biosciences, Bedford, MA). Los compuestos de ensayo se disolvieron en primer lugar en DMSO, y después se diluyeron en tampón de ensayo de quinasas 1 (HEPES 25 mM, pH 7,0, MgCl₂ 8 mM, DTT 1,5 mM y ATP 162 µM) con una concentración de DMSO del 15%. El enzima CDK1/ciclina B se diluyó en tampón de ensayo de quinasas 2 (HEPES 25 mM, pH 7,0, MgCl₂ 8 mM, Tween 20 al 0,003%, BSA al 0,045%, DTT 1,5 mM y proteína Rb 0,675 µM). Para iniciar la reacción de quinasas, se mezclaron 20 µl de solución de compuesto con 40 µl de solución de CDK1/ciclina B en placas de ensayo con una concentración final de CDK1/ciclina B y de Rb de 0,1 µg/ml y 0,225 µM, respectivamente, y se incubaron a 37°C durante 30 minutos. Se añadieron 15 µl de anticuerpo anti-fosfo-Rb (Ser 780) (Cell Signaling Technology, Beverly, MA) con una dilución 1:7.692 del anticuerpo. Se continuó la incubación a 37°C durante 25 minutos, después de lo cual se añadió a los pocillos IgG anti-conejo marcado con LANCE Eu-W1024 (1 nM, PerkinElmer, Wellesley, MA) y anticuerpo anti-His conjugado con SureLight-alofucocianina (20 mM, PerkinElmer, Wellesley, MA). La incubación se continuó a 37°C durante 40 minutos adicionales. Al completarse la incubación, se transfirieron 35 µl de la mezcla de reacción a placas nuevas de poliestireno de 384 pocillos (Corning Incorporated, Corning, NY) y se leyeron en un lector de placas fluorescentes a una longitud de onda de excitación de 340 nm y una longitud de onda de emisión de 665/615 nm.

Los valores de K_i que mostraban actividad de CDK1/ciclina B aplicados a los compuestos de la materia objeto de la presente invención se encontraban comprendidos entre aproximadamente 0,001 µM y aproximadamente 5,000 µM, preferentemente entre aproximadamente 0,01 µM y aproximadamente 0,8 µM. Se proporcionan datos específicos de algunos ejemplos a continuación:

Ejemplo	K _i de CDK1 (µM)	K _i de CDK2 (µM)	K _i de CDK4 (µM)
1	0,008	0,018	>10
2	0,150	0,610	>10
3	0,078	0,351	>10
4	0,047	0,554	>10
17	0,539	>10	N/A

45 Ejemplo 29

Formulación de tableta

Ítem	Ingredientes	Mg/Tableta					
1	Compuesto A *	5	25	100	250	500	750
2	Lactosa anhidra	103	83	35	19	38	57
3	Croscarmelosa sódica	6	6	8	16	32	48
4	Povidona K30	5	5	6	12	24	36
5	Estearato de magnesio	1	1	1	3	6	9
	Peso total	120	120	150	300	600	900
*El Compuesto A representa un compuesto de la invención							

Procedimiento de preparación:

Mezclar los ítems 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 15 minutos.

Granular la mezcla de polvos de la Etapa 1 con solución al 20% de povidona K30 (ítem 4).

5 Secar el granulado de la Etapa 2 a 50°C.

Pasar el granulado de la Etapa 3 por un equipo de molienda adecuado.

Añadir el ítem 5 al granulado molido de la Etapa 4 y mezclar durante 3 minutos.

Comprimir el granulado de la Etapa 5 en una prensa adecuada.

Ejemplo 30

10 Formulación de cápsula

Ítem	Ingredientes	mg/cápsula				
1	Compuesto A *	5	25	100	250	500
2	Lactosa anhidra	159	123	148	--	--
3	Almidón de maíz	25	35	40	35	70
4	Talco	10	15	10	12	24
5	Estearato de magnesio	1	2	2	3	6
	Peso total de relleno	200	200	300	300	600
*El Compuesto A representa un compuesto de la invención						

Procedimiento de preparación:

Mezclar los ítems 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 15 minutos.

Añadir los ítems 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.

15 Rellenar en una cápsula adecuada.

Ejemplo 31

Preparación de solución/emulsión para inyección

Ítem	Ingrediente	mg/ml
1	Compuesto A *	1 mg
2	PEG 400	10 a 50 mg

3	Lecitina	20 a 50 mg
4	Aceite de soja	1 a 5 mg
5	Glicerol	8 a 12 mg
6	Agua c.s.	1 ml
El Compuesto A representa un compuesto de la invención		

Procedimiento de preparación:

Disolver el ítem 1 en el ítem 2.

5 Añadir los ítems 3, 4 y 5 al ítem 6 y mezclar hasta que se encuentren dispersados, después homogeneizar.

Añadir la solución de la Etapa 1 a la mezcla de la Etapa 2 y homogeneizar hasta que la dispersión sea translúcida.

Filtrar a esterilidad a través de un filtro de 0,2 µm y rellenar viales.

Ejemplo 32

10 Preparación de solución/emulsión para inyección

Ítem	Ingrediente	mg/ml
1	Compuesto A *	1 mg
2	Glicofurol	10 a 50 mg
3	Lecitina	20 a 50 mg
4	Aceite de soja	1 a 5 mg
5	Glicerol	8 a 12 mg
6	Agua	c.s. para 1 ml
El Compuesto A representa un compuesto de la invención		

Procedimiento de preparación:

Disolver el ítem 1 en el ítem 2. Añadir los ítems 3, 4 y 5 al ítem 6 y mezclar hasta que se hayan dispersado, y después homogeneizar.

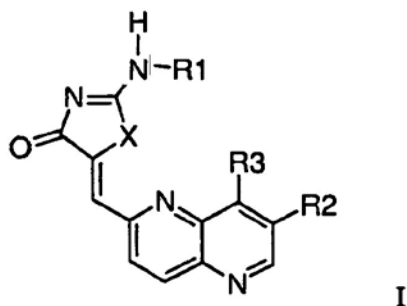
15 Añadir la solución de la Etapa 1 a la mezcla de la Etapa 2 y homogeneizar hasta que la dispersión sea translúcida.

Filtrar a esterilidad por un filtro de 0,2 µm y rellenar viales.

20 Aunque la invención se ha ilustrado haciendo referencia a realizaciones específicas y preferentes, el experto en la materia entenderá que pueden realizarse variaciones y modificaciones mediante experimentación rutinaria y la práctica de la invención. De esta manera, la invención no pretende encontrarse limitada por la descripción anteriormente proporcionada, sino que se encuentra definida por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:



5 en la que:

X es -S- o -NH-,

R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste de:

a) hidrógeno,

b) alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente puede sustituirse con:

10 (1) arilo que opcionalmente puede sustituirse con

alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de

carbono, OH, alcoxi inferior que contiene 1 a 6

átomos de carbono, halógeno, o perfluoro-alquilo

inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,

15 (2) heteroaromático que opcionalmente puede

sustituirse con alquilo inferior que contiene 1 a

6 átomos de carbono, =O y -NH, o

(3) heterocicloalquilo inferior, en el que dicho

anillo heterocicloalquilo inferior se refiere a un

20 anillo saturado monocíclico de 4 a 6 elementos que contiene 3 a 5 átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno o azufre,

c) cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono que opcionalmente puede sustituirse con arilo,

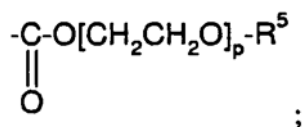
25 d) alcoxi inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,

e)



y

f)



5

R² se selecciona de entre el grupo que consiste de:

a) ciano,

b) hidrógeno,

c) CONR⁶R⁷,

10

d) CO₂R⁸, y

e) alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con:

(1) OR⁹,

(2) ciano, o

(3) NR⁶R⁷,

15

R³ se selecciona de entre el grupo que consiste de:

a) O-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,

b) S-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,

c) hidrógeno,

d) alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,

20

e) cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono,

f) alqueno,

g) alquileno,

h) NR⁶R⁷,

i) COOR⁸, y

25

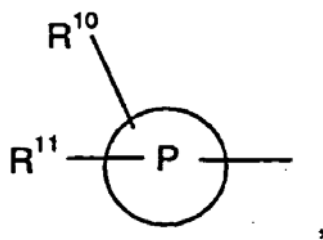
j) CONR⁶R⁷,

en el que, en cada caso, alquilo inferior, que contiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono, alqueno inferior que contiene 2 a 6 átomos de carbono, y alquileno inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, pueden sustituirse opcionalmente con:

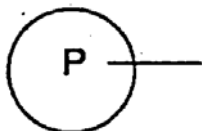
- (1) OR^9 ,
- (2) ciano, y
- (3) NR^6R^7 ,

R^4 se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- a) hidrógeno,
- b) alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,
- c) O-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,
- d) ciclo-alquilo inferior que contiene 3 a 6 átomos de carbono, y
- e)



en el que:



15

se selecciona de entre (1) un anillo arilo, (2) un anillo heterocicloalquilo inferior, y (3) un anillo heteroaromático, en el que dicho anillo heterocicloalquilo inferior se refiere a un anillo saturado monocíclico de 4 a 6 elementos que contiene 3 a 5 átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno o azufre,

R^5 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,

R^6 y R^7 se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que consiste de:

- a) hidrogeno,
- b) alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, que opcionalmente puede sustituirse con.

- (1) OR^9 ,
- (2) halógeno,
- (3) ciano, y

(4) $\text{NR}^{12}\text{NR}^{13}$, y

c) cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono,

R^8 se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente puede sustituirse con OR^9 , ciano o NR^6R^7 ,

5 R^9 se selecciona de entre el grupo que consiste de:

a) hidrógeno, y

b) alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente puede sustituirse con:

(1) OR^{12} ,

(2) ciano, o

10 (3) NR^6R^7 ,

R^{10} y R^{11} se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que consiste de:

a) hidroxilo,

b) hidroxilo-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,

c) hidrógeno,

15 d) alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,

e) halógeno,

f) perfluoro-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, y

g) alcoxi inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,

R^{12} y R^{13} se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que consiste de:

20 a) hidrógeno,

b) alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, y

c) cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono, y

p es un número entero entre 0 y 6,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es S.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^1 es H.

4. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^1 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, que opcionalmente puede sustituirse con:

30 (1) arilo que opcionalmente puede sustituirse con alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, OH, alcoxi inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o perfluoro-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono,

- (2) heteroaromático que opcionalmente puede sustituirse con alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, =O y -NH, o
- (3) heterocicloalquilo inferior, en el que dicho anillo heterocicloalquilo inferior se refiere a un anillo saturado monocíclico de 4 a 6 elementos que contiene 3 a 5 átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno o azufre.
5. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono que opcionalmente puede sustituirse con arilo.
6. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es alcoxi inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.
10. 7. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es:
- $$\begin{array}{c} \text{-C-R}^4 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$
8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R⁴ es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.
9. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es:
- $$\begin{array}{c} \text{-C-O[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_p\text{-R}^5 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$
15. 10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R⁵ es hidrógeno y p es 1 ó 2.
11. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R² es ciano.
12. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R² es hidrógeno.
13. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R² es CONR⁶R⁷.
20. 14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente, H, alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido con OR⁹.
15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que R⁹ es hidrógeno.
16. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R² es CO₂R⁸.
25. 17. Compuesto según la reivindicación 16, en el que R⁸ es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente puede sustituirse con OR⁹.
18. Compuesto según la reivindicación 17, en el que R⁹ es hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.
30. 19. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R² es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con OR⁹, ciano o NR⁶R⁷.
20. Compuesto según la reivindicación 19, en el que R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, R⁷ es hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono y R⁹ es hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.

21. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es O-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, en el que el alquilo inferior opcionalmente puede sustituirse con OR^9 , en el que R^9 es H o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.
- 5 22. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es S-alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, en el que el alquilo inferior opcionalmente puede sustituirse con OR^9 , en el que R^9 es H o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.
23. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es hidrógeno.
24. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, en el que el alquilo inferior opcionalmente puede sustituirse con OR^9 , en el que R^9 es H o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.
- 10 25. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono, en el que alquilo inferior opcionalmente puede sustituirse con OR^9 .
26. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es alqueno inferior que contiene 2 a 6 átomos de carbono, en el que el alqueno inferior opcionalmente puede ser OR^9 sustituido, en el que R^9 es H o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.
- 15 27. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es alquileo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono, en el que el alquileo inferior puede sustituirse con OR^9 , en el que R^9 es H o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.
28. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es NR^6R^7 , en el que R^6 y R^7 son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente se sustituye con OR^9 , halógeno o ciano, y en el que R^9 es H o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.
- 20 29. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es $COOR^8$, en el que R^8 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que se sustituye con OR^9 , en el que R^9 es H o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.
- 25 30. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es $CONR^6R^7$, en el que R^6 y R^7 son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente se sustituye con OR^9 , halógeno o ciano, y en el que R^9 es H o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.
- 30 31. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R^1 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido con arilo que se sustituye con halógeno y/o alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono.
32. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R^1 es alquilo inferior que contiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido con heterocicloalquilo inferior, en el que dicho anillo heterocicloalquilo inferior se refiere a un anillo saturado monocíclico de 4 a 6 elementos que contiene 3 a 5 átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno o azufre.
- 35 33. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R^1 es cicloalquilo inferior que contiene 3 a 8 átomos de carbono que opcionalmente puede sustituirse con arilo.
- 40 34. Compuesto según la reivindicación 21, en el que R^3 es O-isopropilo.
35. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R^1 se selecciona de entre hidrógeno, $-C(O)-O-C(CH_3)_3$, o

ciclopropilo y alquilo C_1-C_6 , encontrándose ambos sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente de entre:

- fenilo no sustituido y tiofenilo, o
- fenilo y tiofenilo, encontrándose ambos sustituidos adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre:
- halógeno,
- 5 alquilo C₁-C₆, y
- trifluorometilo,
- R² es hidrógeno o ciano,
- R³ es hidrógeno o -O-alquilo C₁-C₆, y
- X es -S- o -NH-, o
- 10 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
36. Compuesto según la reivindicación 35, en el que:
- R¹ es ciclopropilo o alquilo C₁-C₆, encontrándose ambos sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente de entre:
- fenilo no sustituido y tiofenilo, o
- 15 fenilo y tiofenilo, encontrándose ambos sustituidos adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre:
- halógeno, y
- alquilo C₁-C₆,
- R² es ciano, R³ es -O-CH(CH₃)₂, y
- 20 X es -S-, o
- una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
37. Compuesto según la reivindicación 35, en el que:
- R¹ es ciclopropilo o alquilo C₁-C₆, encontrándose ambos sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente de entre:
- 25 fenilo no sustituido y tiofenilo, o
- fenilo y tiofenilo, encontrándose ambos adicionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre:
- halógeno, y
- alquilo C₁-C₆,
- 30 R² es ciano,
- R³ es hidrógeno, y
- X es -S-, o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

38. Compuesto según la reivindicación 35, en el que:

R^1 es $-C(O)-O-C(CH_3)_3$, y

5 ciclopropilo o alquilo C_1-C_6 , encontrándose ambos sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente de entre:

fenilo no sustituido y tiofenilo, o

fenilo y tiofenilo, encontrándose ambos adicionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre:

halógeno, y

10 alquilo C_1-C_6 ,

R^2 es hidrógeno,

R^3 es $-O-CH(CH_3)_2$, y

X es $-S-$, o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 39. Compuesto según la reivindicación 2, que se selecciona de entre el grupo:

6-(2-Amino-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil)-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo;

6-[2-(2-Cloro-bencilamino)-5-oxo-3,5-dihidro-imidazol-4-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo;

20 4-Isopropoxi-6-[4-oxo-2-(2-fenil-ciclopropilamino)-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo;

4-Isopropoxi-6-[4-oxo-2-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo;;

4-Isopropoxi-6-[2-[(3-metil-tiofén-2-ilmetil)-amino]-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo;

25 6-[2-(2-Cloro-6-metil-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo;

6-[2-[2-(3-Fluoro-fenil)-ethylamino]-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo;

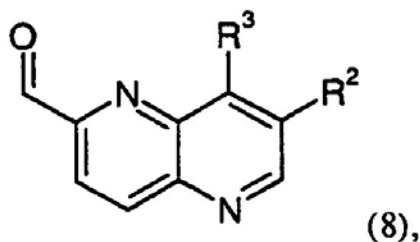
30 6-[2-(2-Cloro-4-fluoro-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo; y

6-[4-oxo-2-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo.

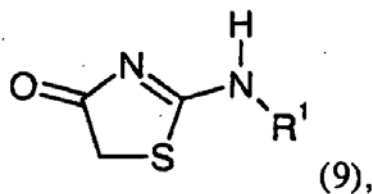
40. Compuesto según la reivindicación 2, seleccionado de entre el grupo:
- 6-[4-oxo-2-(2-fenil-ciclopropilamino)-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo.
- 6-[2-[(3-Metil-tiofén-2-ilmetil)-amino]-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo;
- 6-(2-Amino-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil)-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo;
- 5 6-[2-[2-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo;
- 6-[2-(2-Cloro-bencilamino)-5-oxo-3,5-dihidro-imidazol-4-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo;
- 6-[2-(2-Cloro-6-metil-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo;
- 6-[2-(2-Cloro-4-fluoro-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo;
- 6-[2-(3-Cloro-4-fluoro-bencilamino)-4-oxo-4H-tiazol-5-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-3-carbonitrilo; y
- 10 5-(8-Isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-2-(2-fenilciclopropilamino)-tiazol-4-ona.
41. Compuesto según la reivindicación 2, seleccionado de entre el grupo que consiste de:
- 2-[2-(3-Fluoro-fenil)-etilamino]-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-tiazol-4-ona;
- 5-(8-Isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-2-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-tiazol-4-ona;
- 2-(2-Cloro-bencilamino)-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-tiazol-4-ona;
- 15 2-(3-Cloro-4-fluoro-bencilamino)-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-tiazol-4-ona;
- 2-(2-Cloro-4-fluoro-bencilamino)-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-tiazol-4-ona;
- Terc-butil-éster de ácido [5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il]-carbámico;
- y
- 20 2-Amino-5-(8-isopropoxi-[1,5]naftiridín-2-ilmetilén)-tiazol-4-ona.
42. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es -NH-.
43. Compuesto según la reivindicación 42, seleccionado de entre:
- 6-[2-(2,4-Bis-trifluorometil-bencilamino)-5-oxo-3,5-dihidro-imidazol-4-ilidenmetil]-4-isopropoxi-[1,5]naftiridín-
- 25 3-carbonitrilo, y
- 4-Isopropoxi-6-[5-oxo-2-(2-trifluorometil-bencilamino)-3,5-dihidroimidazol-4-ilidenmetil]-[1,5]naftiridín-
- 3-carbonitrilo.
- 30 44. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

45. Compuesto según la reivindicación 1 destinado a la utilización como medicamento, en particular como medicamento anticáncer, más particularmente como medicamento contra el cáncer de mama, pulmón, colon o próstata.
- 5 46. Utilización de un compuesto según la reivindicación 1 en la preparación de medicamentos destinados al tratamiento del cáncer, en particular del cáncer de mama, pulmón, colon o próstata.
47. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, siendo X igual a -S-, en el que:

a) un compuesto de fórmula:



- 10 en la que R² y R³ presentan los significados proporcionados en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula:

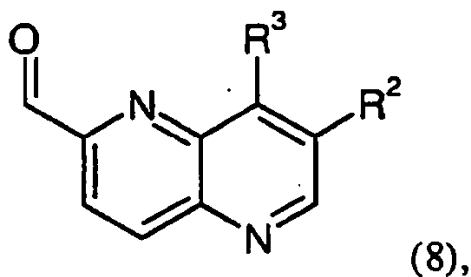


en la que R¹ presenta el significado proporcionado en la reivindicación 1, proporcionando el compuesto respectivo según la reivindicación 1, y

- 15 b) dicho compuesto se separa de la mezcla de reacción y, si se desea, se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable.

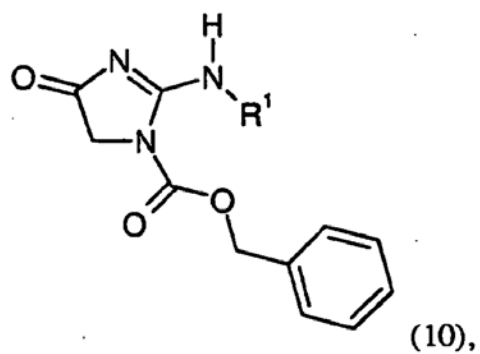
48. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, siendo X igual a -NH-, en el que:

a) un compuesto de fórmula:



20

en la que R² y R³ presentan los significados proporcionados en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula:



en la que R¹ presenta el significado proporcionado en la reivindicación 1, proporcionando el compuesto respectivo según la reivindicación 1, y

5

b) dicho compuesto se separa de la mezcla de reacción y, si se desea, se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable.