



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 329 639**

② Número de solicitud: 200701132

⑤ Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4375** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **26.04.2007**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **27.11.2009**

Fecha de la concesión: **10.09.2010**

⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **23.09.2010**

⑤ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**23.09.2010**

⑦ Titular/es: **Laboratorios Almirall, S.A.**  
**Ronda de General Mitre, 151**  
**08022 Barcelona, ES**

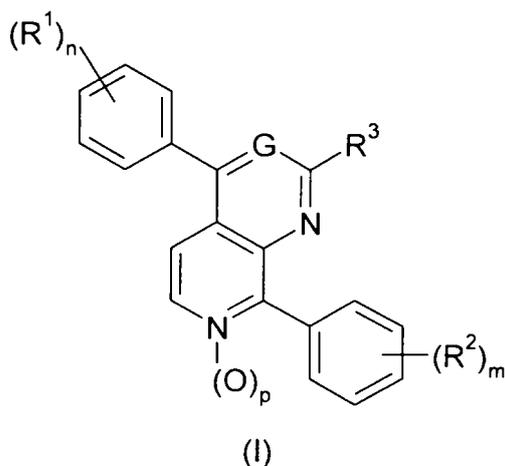
⑦ Inventor/es: **Lumeras Amador, Wenceslao y**  
**Eastwood, Paul Robert**

⑦ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

⑤ Título: **Nuevos derivados de 4,8-difenilpoliazanaftaleno.**

⑤ Resumen:

Nuevos derivados de 4,8-difenilpoliazanaftaleno inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 que tienen la fórmula general (I)



procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en terapia.

ES 2 329 639 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

## DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de 4,8-difenilpoliazanaftaleno.

5 La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38.

Las MAP quinastas son enzimas conservadas evolutivamente que traducen señales de membrana a respuestas de expresión génica. En mamíferos, pueden distinguirse cuatro familias de MAPK: quinastas relacionadas con señal extracelular (ERK1/2), quinastas aminotermiales Jun (JNK1/2/3), proteínas p38 (alfa, beta, gamma y delta) y ERK5. La regulación de estas proteínas se ejerce mediante una cascada de tres niveles compuesta por MAPK, MAPK quinasa y MAPK quinasa quinasa.

La MAPK p38 se identificó originalmente como la diana de CSAIDs (fármacos antiinflamatorios supresores de citoquina), que tiene un papel central en la ruta de transducción de señal que conduce a la producción de TNF-alfa y otras citoquinas (Lee *et al*, 1984). La p38 se activa mediante la fosforilación en Thr y Tyr mediante MKK3, MKK4 o MKK6 (Kyriakis y Avruch, 2001) en respuesta a estrés y estímulos proinflamatorios. A su vez, la p38 fosforila sus efectores en los restos de Ser y Thr, a saber, proteína quinastas fosfatasa y factores de transcripción tales como ATF-2, MEF2, MAPKAPK2, MSK1/2 o MNK1/2. En conjunto, esta cascada de activación da como resultado el control de la expresión génica mediante cuatro mecanismos diferentes: la activación del factor de transcripción; la estabilización de ARNm, la traducción de ARNm y la fosforilación de histona en sitios de unión NF-kB en cromatina (Shi y Gaestel, 2002; Sacanni *et al*, 2001).

Existen cuatro isoformas diferentes de p38 codificadas por genes separados: p38 alfa, beta, gamma y delta, mostrando cada uno un patrón de expresión de tejido distinto. Como se evalúa mediante los niveles de ARNm y proteína (Beardmore *et al*, 2005; Wang *et al*, 1997), las p38 alfa y beta se expresan ubicuamente, siendo más relevante la expresión de p38 beta en tejidos del SNC (cerebro, corteza, cerebelo, hipocampo, etc). La expresión de p38 gamma es más destacada en el músculo esquelético, mientras que p38 delta se localiza principalmente en corazón, riñón, pulmón y glándula suprarrenal. A nivel celular, p38 alfa y delta parecen ser las isoformas más relevantes en células inmunes (monocitos, macrófagos, neutrófilos y células T) (Hale *et al*, 1999). La inhibición farmacológica con inhibidores específicos de p38 alfa/beta, así como estudios de reconocimiento génico, han indicado que la p38 alfa es la isoforma que regula las respuestas inflamatorias, lo más probablemente mediante su sustrato MAPKAP-K2 (Kotlyarov *et al*, 1999). Igualmente, esta isoforma es necesaria en el desarrollo embrionario temprano, ya que los ratones con deficiencia genética de p38 alfa (ratones KO) mueren el día embrionario 12,5 debido a insuficiencia placentaria y defectos vasculares (Allen *et al*, 2000; Tamura *et al*, 2000; Adams *et al*, 2000), un fenotipo que se reproduce también en los ratones con deficiencia genética doble de MKK3/MKK6 (Brancho *et al*, 2003). En contraposición, los ratones con deficiencia genética de p38 beta, gamma y delta no muestran ninguna deficiencia de desarrollo (Beardmore *et al* 2005; Sabio *et al*, 2005). Los ratones KO de p38 parecen responder de forma similar a estímulos proinflamatorios (LPS) que los controles de tipo silvestre, indicando que esta isoforma no tiene un papel en la inflamación (Beardmore *et al* 2005).

La contribución de la ruta de la MAPK p38 a la inflamación se ha estudiado tanto *in vitro* como *in vivo* empleando diferentes series químicas de inhibidores de p38 (Pargellis y Regan, 2003; Kumar *et al*, 2003). La molécula inhibidora más ampliamente utilizada, SB203580, es de hecho un inhibidor dual de p38 alfa/beta. La inhibición de p38 anula la liberación de TNF-alfa, así como otras citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, IL-6 e IL-8, en PBMC, sangre completa o la línea celular monocítica humana THP-1.

En virtud de la implicación de p38 en la producción de TNF-alfa, se han ensayado inhibidores de p38 en modelos animales de enfermedades en los que la TNF-alfa tiene un papel patofisiológico. La inhibición de p38 reduce la artritis inducida por colágeno en murina y la gravedad de la artritis inducida por coadyuvante en rata (Pargellis y Regan, 2003). Además, los inhibidores de p38 mejoran también la resorción ósea en modelos animales de artritis, probablemente debido a la implicación de la MAPK p38 en la diferenciación de osteoclastos. La inhibición de p38 atenúa la respuesta inflamatoria en un modelo de murina de enfermedad de Crohn y reduce la producción de TNF-alfa en biopsias de pacientes humanos con enfermedad de Crohn (Hollenbach *et al* 2005; Waetzig *et al*, 2002). Debido al uso exclusivo de la ruta de p38 por neutrófilos, la p38 se ha considerado también una diana para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Nick *et al*, 2002). La inhibición de p38 reduce la neutrofilia, las citoquinas inflamatorias, la MMP-9 y la fibrosis en pulmón (Underwood *et al*, 2000). En modelos cutáneos de irradiación, la inhibición de p38 protege la epidermis frente a la exposición aguda a radiación ultravioleta bloqueando la apoptosis y respuestas inflamatorias (Hildesheim *et al*, 2004). La inhibición de p38 revierte también los defectos hematopoyéticos en médula ósea de pacientes con síndromes mielodisplásicos, en los que la sobreproducción de TNF-alfa tiene un papel patofisiológico (Katsoulidis *et al*, 2005).

En malignidades hematopoyéticas, un estudio ha mostrado que los inhibidores de p38 pueden bloquear la proliferación de células de mieloma múltiple inhibiendo la producción de IL-6 y VEGF en células de estroma de médula ósea (Hideshima *et al*, 2002).

La p38 está implicada en mecanismos celulares clave tales como apoptosis, fibrosis e hipertrofia celular, que son comunes en patologías cardíacas y vasculares. La inhibición farmacológica de p38 se ha probado ser útil para mejorar la lesión por isquemia-reperusión, isquemia focal cerebral, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca crónica y remodelación post-infarto de miocardio (See *et al*, 2004).

## ES 2 329 639 B1

La inhibición experimental de p38 se ha reseñado eficaz para reducir el dolor en modelos animales de neuropatía que se basan en la expresión de COX-2 y la producción de TNF-alfa por células gliales (Schafers *et al.*, 2003; Jin *et al.*, 2003; Tsuda *et al.*, 2004).

5 Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en la profilaxis o el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en el que la quinasa p38 desempeñe un papel, incluyendo afecciones causadas por una producción excesiva o no regulada de citoquina proinflamatoria incluyendo, por ejemplo, producción excesiva o no regulada de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 en un ser humano u otro mamífero. La invención se extiende a dicho uso y al uso de los compuestos para la fabricación de un medicamento para tratar dichas enfermedades o trastornos mediados por citoquina.  
10 Además, la invención se extiende a la administración a un ser humano de una cantidad eficaz de un inhibidor de p38 para tratar dicha enfermedad o trastorno.

Las enfermedades o trastornos en los que la quinasa p38 desempeña un papel directamente o mediante citoquinas proinflamatorias, incluyendo las citoquinas TNF, IL-1, IL-6 e IL-8, incluyen sin limitación enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias, trastornos destructivos óseos, trastornos neoplásicos, trastornos neurodegenerativos, enfermedades víricas, enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares, trastornos relacionados con la angiogénesis y trastornos relacionados con el dolor.

Las enfermedades autoinmunes que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, fibromialgia, enfermedad intestinal inflamatoria tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, diabetes, glomerulonefritis, lupus sistémico eritematoso, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, anemia hemolítica, gastritis autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, hepatitis activa crónica autoinmune, miastenia grave o enfermedad de Addison.

Las enfermedades inmunes e inflamatorias que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, asma, EPOC, síndrome de dificultad respiratoria, pancreatitis aguda o crónica, enfermedad de injerto contra huésped, síndrome de Behcet, afecciones oculares inflamatorias tales como conjuntivitis y uveitis, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, sarcoidosis, gota, piresis, rechazo de transplante, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica.

Las enfermedades cardiovasculares que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, lesión por isquemia-reperusión, isquemia focal cerebral, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, miocarditis, aterosclerosis, vasculitis y reestenosis.

Los trastornos óseos destructivos que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple.

Los trastornos neoplásicos que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, tumores sólidos tales como sarcoma de Kaposi, melanoma metastásico y malignidades hematopoyéticas tales como leucemia mielogénica aguda o crónica y mieloma múltiple.

Las enfermedades neurodegenerativas que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática o enfermedad de Huntington.

Las enfermedades víricas que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH, infección por Epstein-Barr, retinitis por CMV, SARS o infección por gripe aviar A.

Las enfermedades infecciosas que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, shigelosis o malaria cerebral.

Los trastornos relacionados con la angiogénesis que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, hemangiomas, neovascularización ocular, degeneración macular o retinopatía diabética.

Los trastornos relacionados con el dolor que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, dolor neuropático (tal como neuropatía diabética, neuralgia postherpética o trigeminal), dolor relacionado con cáncer, dolor crónico (tal como síndrome del dolor de la parte inferior de la espalda) y dolor inflamatorio.

Otras enfermedades o trastornos misceláneos que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, síndrome mielodisplásico, caquexia, endometriosis, lesiones cutáneas agudas tales como quemaduras de sol, y curación de heridas.

A la vista de los efectos fisiológicos mediados por la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38, se han dado a conocer recientemente varios compuestos para el tratamiento o la prevención de artritis reumatoide, lesión por isquemia-reperusión, isquemia focal cerebral, síndrome coronario agudo, EPOC, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, osteoartritis,

## ES 2 329 639 B1

mieloma múltiple. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 99/01449, WO 00/63204, WO 01/01986, WO 01/29042, WO 02/046184, WO 02/058695, WO 02/072576, WO 02/072579, WO 03/008413, WO 03/033502, WO 03/087087, WO 03/097062, WO 03/103590, WO 2004/010995, WO 2004/014900, WO 2004/020438, WO 2004/020440, WO 2005/018624, WO 2005/032551, WO 2005/073219.

5

Se ha encontrado ahora que ciertos derivados de 1,7-naftiridina son potentes inhibidores novedosos de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 y, por lo tanto, pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de estas enfermedades.

10

Son objetivos adicionales de la presente invención proporcionar un procedimiento para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades susceptibles de mejora mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38; y procedimientos de tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades susceptibles de mejora mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38, que comprende la administración de los compuestos de la invención a un sujeto necesitado de tratamiento.

15

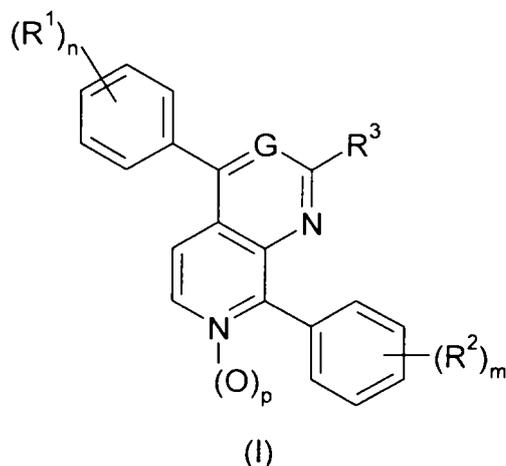
Por tanto, la presente invención se dirige a nuevos derivados de 4,8-difenilpoliazanaftaleno de fórmula (I)

20

25

30

35



40

en la que:

G representa un átomo de nitrógeno o un grupo =CH-,

45

R<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>,

50

R<sup>2</sup> representa un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> - alcoxi C<sub>1-4</sub>, morfolincoxi C<sub>1-4</sub>, alcano C<sub>1-4</sub> - sulfonamida y alcoxi C<sub>1-4</sub> - alquilcarbamóilo C<sub>1-4</sub>,

55

R<sup>3</sup> se selecciona de los grupos constituidos por un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, grupos -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -NHCOR<sup>4</sup>, -NHC(O)OR<sup>4</sup>, o COOR<sup>4</sup>,

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,

n es un número entero de 0 a 4,

m es un número entero de 0 a 4,

60

p tiene el valor de 0 ó 1,

q es un número entero de 1 a 4,

65

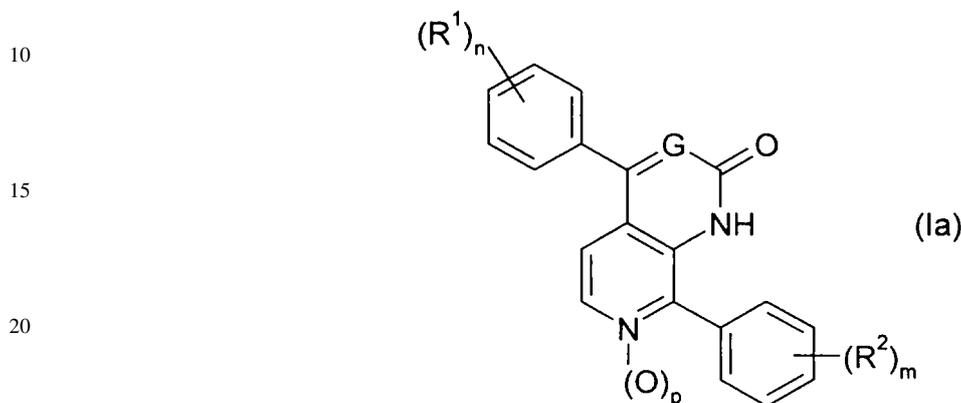
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Con la condición de que, cuando G es un grupo =CH-, R<sup>3</sup> no puede ser un átomo de hidrógeno.

## ES 2 329 639 B1

Para evitar cualquier confusión, se aclara que en la fórmula anterior, cuando  $p$  tiene el valor de 0, los compuestos de fórmula (I) son 1,7-naftiridinas o pirido[3,4-*d*]pirimidinas, y cuando  $p$  tiene el valor de 1, los compuestos son 7-óxidos de 1,7-naftiridina o 7-óxidos de pirido[3,4-*d*]pirimidinas.

5 Cuando  $R^3$  es un grupo hidroxilo, los compuestos de fórmula (I) pueden adoptar su forma tautomérica de fórmula (Ia):



25 Como se utiliza en la presente memoria, el término alquilo abarca radicales lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen 1 a 4, preferiblemente 1 a 3, y más preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono. Los sustituyentes en dichos grupos alquilo se seleccionan de átomos de halógeno.

30 Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

35 Como se utiliza en la presente memoria, el término alcoxi abarca radicales que contienen oxi lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 4, preferiblemente 1 a 3, y más preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono. Los sustituyentes en dichos grupos alcoxi se seleccionan de átomos de halógeno y grupos hidroxilo.

Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxi-etoxi o 2-hidroxi-propoxi.

40 Como se utiliza en la presente memoria, el término alquiltio abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 4, preferiblemente 1 a 3, y más preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono. Los sustituyentes en dichos grupos alquiltio se seleccionan de átomos de halógeno.

45 Los radicales alquiltio opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, *sec*-butiltio, *terc*-butiltio, trifluorometiltio, difluorometiltio, hidroximetiltio, 2-hidroxi-etiltio o 2-hidroxi-propiltio.

50 Como se utiliza en la presente memoria, el término radical heteroarilo (también denominado heterociclo aromático) abarca típicamente un sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo único o dos o más anillos condensados, en el que al menos un anillo contiene un heteroátomo.

55 Los ejemplos incluyen radicales piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinolinilo, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo y pirazolilo. Se prefieren los radicales piridilo, tienilo, furanilo, piridazinilo, pirimidinilo y quinolilo.

60 Cuando un radical heteroarilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

65 Como se utiliza en la presente memoria, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes, en los que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos no sustituidos se reemplazan por átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

## ES 2 329 639 B1

Como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término átomo de halógeno abarca átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferiblemente cloro o flúor. Cuando el término halo se utiliza como prefijo tiene el mismo significado.

5 Como se usa en la presente memoria, el término sal farmacéuticamente aceptable abarca sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico como ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente  
10 aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

Otras sales preferidas según la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que se asocia un equivalente de un anión (X-) con la carga positiva del átomo de N. X- puede ser un anión de diversos ácidos minerales como  
15 por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato o un anión de un ácido orgánico como, por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoracetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. X- es preferiblemente un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente X- es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

20 Como se utiliza en la presente memoria, se forma un N-óxido a partir de aminas básicas terciarias o iminas presentes en la molécula utilizando un agente oxidante conveniente.

En una realización de la presente invención, los compuestos son 7-óxidos de 4,8-difenilpoliazanaftaleno, concretamente, compuestos de fórmula (I) en la que p tiene un valor de 1.

En otra realización de la presente invención, n es 1 ó 2 y cada R<sup>1</sup> representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización más específica, al menos un grupo R<sup>1</sup> está en posición orto con respecto al átomo de carbono mediante el que el grupo fenilo está unido al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-d] pirimidina. En una realización aún más específica, R<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno, preferiblemente seleccionado  
30 de átomos de cloro o flúor. En una realización más específica adicional, n es 2 y ambos grupos R<sup>1</sup> son idénticos.

En otra realización de la presente invención, m es 1 ó 2 y cada R<sup>2</sup> representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización más específica, al menos un grupo R<sup>2</sup> está en posición orto con respecto al átomo de carbono mediante el que el grupo fenilo está unido al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-d] pirimidina. En una realización todavía más específica, m es 2 y los dos grupos R<sup>2</sup> están en posición orto con respecto al átomo de carbono mediante el que el grupo fenilo se une al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-d]pirimidina. En una realización aún más específica, ambos grupos R<sup>2</sup> son átomos de halógeno, preferiblemente son idénticos y se  
35 seleccionan de átomos de cloro o flúor.

En otra realización de la presente invención, R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, grupos -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y q tiene un valor de 2 a 4.

45 En aún otra realización de la presente invención, R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y q tiene un valor de 2

En una realización más específica de la presente invención, R<sup>3</sup> representa un grupo -NH<sub>2</sub>.

50 Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina

55 7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina

4-(2,4-difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

60 7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

65 N'-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-il]-N,N-dimetiletano-1,2-diamina

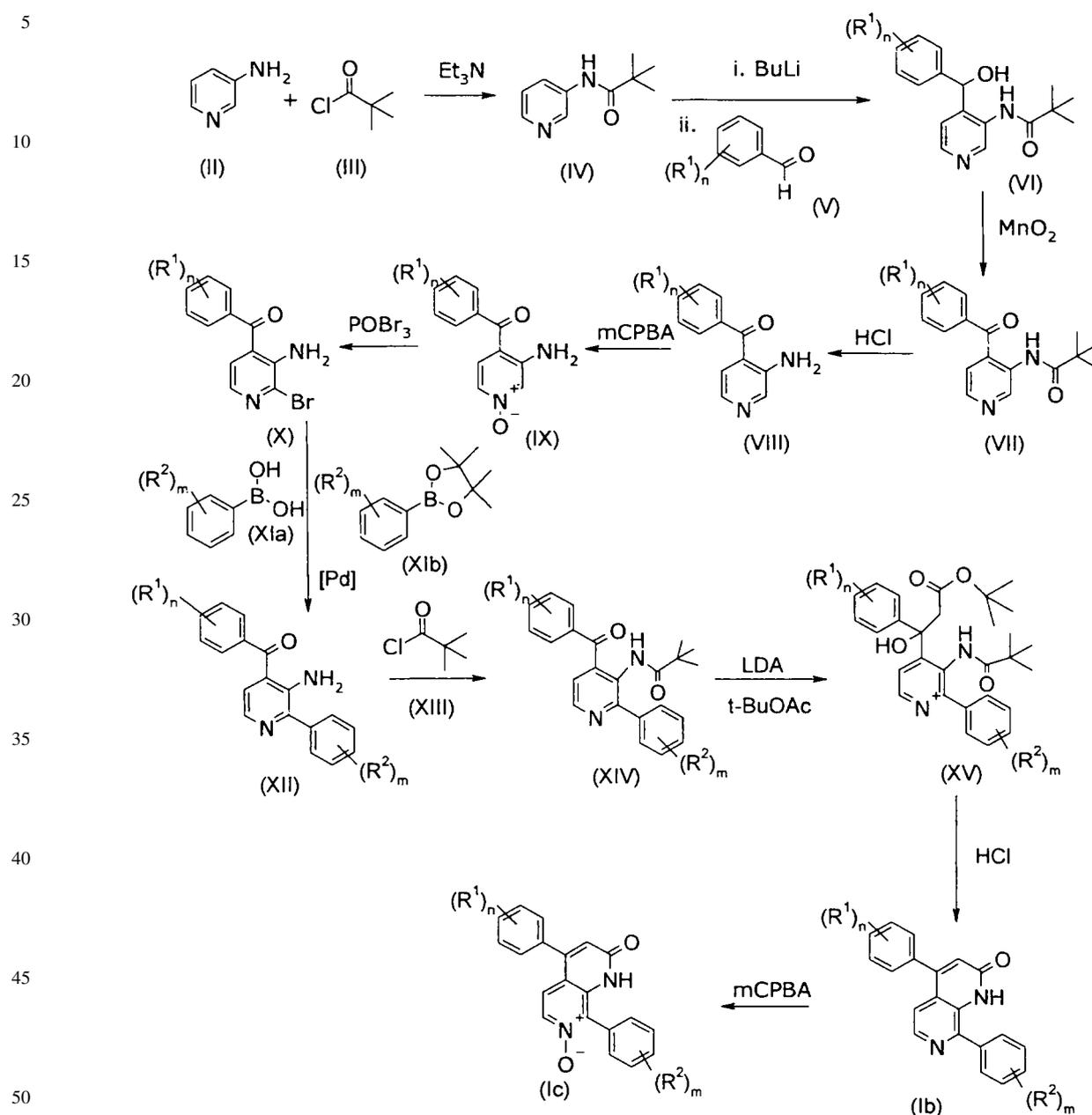
N'-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxido-1,7-naftiridin-2-il]-N,N-dimetiletano-1,2-diamina

## ES 2 329 639 B1

- 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona  
7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona  
5 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina  
7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina  
4-(2-clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona  
10 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona  
4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona  
15 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona  
7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-*N*-metil-1,7-naftiridin-2-amina  
7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-*N,N*-dimetil-1,7-naftiridin-2-amina  
20 *N*-[4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-7-oxido-1,7-naftiridin-2-il]metano-sulfonamida  
7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina  
25 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxilato de metilo  
7-óxido de ácido 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico  
4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina  
30 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina  
4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina  
35 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina  
4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina  
7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina  
40 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina  
7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina  
45 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina  
7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina.  
50 Son de especial interés:  
7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina  
*N'*-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxido-1,7-naftiridin-2-il]-*N,N*-dimetiletano-1,2-diamina  
55 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina  
7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina  
60 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina  
7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina  
7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina.  
65

De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) en la que G es =CH- y R<sup>3</sup> es un grupo OH, se preparan siguiendo el esquema sintético ilustrado en la Figura 1.

Figura 1



55 La reacción de 3-aminopiridina (II) con un cloruro de acilo (III) tal como cloruro de pivalóilo en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropilamina, utilizando un disolvente halogenado tal como diclorometano o un disolvente éter tal como dioxano a una temperatura de 0°C a 110°C, proporciona el compuesto de fórmula (IV).

60 Los compuestos de fórmula (VI) pueden obtenerse mediante litiación de los compuestos de fórmula (IV) con una solución de BuLi en hexanos, posiblemente en presencia de un codisolvente tal como *N,N,N',N'*-tetrametiletano-1,2-diamina y posterior adición de los correspondientes aldehídos de fórmula (V) a una temperatura de -78°C a temperatura ambiente.

65 La oxidación del compuesto alcohol de fórmula (VI) con un agente oxidante tal como dióxido de manganeso, periodinano de Dess-Martin, perrutenato de tetrapropilamonio o clorocromato de piridinio, preferiblemente con dióxido de manganeso en un disolvente halogenado tal como cloroformo a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, proporciona los compuestos de fórmula (VII).

## ES 2 329 639 B1

La posterior hidrólisis del grupo pivaloilamida en los compuestos de fórmula (VII) en condiciones ácidas, tal como tratamiento con HCl 5 N utilizando un disolvente miscible con agua tal como etanol a una temperatura de 100°C a 150°C, proporciona la aminopiridina de fórmula (VIII).

5 La posterior oxidación de la aminopiridina de fórmula (VIII) con un agente oxidante tal como Oxone®, monoperóxifalato de magnesio hexahidratado, peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano y a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente, proporciona el *N*-óxido de piridina de fórmula (IX).

10 El intermedio de fórmula (X) puede obtenerse haciendo reaccionar el *N*-óxido de piridina de fórmula (IX) con oxibromuro de fósforo puro o en un disolvente halogenado tal como diclorometano a una temperatura de 60°C a 140°C.

15 Los compuestos de fórmula (XII) pueden obtenerse acoplado un derivado bromado de fórmula (X) con los correspondientes ácidos borónicos (XIa) o boronatos de fórmula (XIb) utilizando reacciones de Suzuki (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457). Estas reacciones pueden catalizarse mediante un catalizador de paladio tal como complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (II) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) en un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF o 1,2-dimetoxietano y en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato de sodio o fosfato de potasio a una temperatura de 80°C a 140°C.

20 En el caso particular en que *m* es 2 y los grupos R<sup>2</sup> están ambos en posición orto y se seleccionan de grupos alquilo, grupos alcoxi o halógenos, el derivado bromado de fórmula (X) puede acoplarse con el correspondiente ácido borónico o boronato mediante una reacción de Suzuki (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457) utilizando un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) en presencia de un ligando tal como 2-(dodiclohexilfosfina)-2',6'-dimetoxi-1-1'-bifenilo (S-PHOS) y una base tal como fosfato de potasio, y en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de 80°C a 140°C, proporcionando el compuesto de fórmula (XII).

30 En el caso particular en que *m* es 2 y los dos grupos R<sup>2</sup> son átomos de flúor, el derivado bromado (X) puede acoplarse con el correspondiente 1,3-difluorobenceno mediante una reacción de Negishi (Negishi, E.-I.; Baba, S. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1976**, 596), proporcionando el compuesto (XII). En esta reacción, la primera etapa es la litiación de 1,3-difluorobenceno mediante tratamiento con una base tal como BuLi a -78°C utilizando THF como disolvente, después se lleva a cabo una etapa de transmetalación mediante tratamiento del correspondiente derivado organolítico con dicloruro de cinc a -50°C y, finalmente, se acopla el organocinc resultante con el derivado bromado de fórmula (III) utilizando un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilideneacetona)paladio (0) a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

40 La reacción de 3-aminopiridina de fórmula (XII) con un cloruro de acilo (III) tal como cloruro de pivaloil, en presencia de una base tal como trietilamina, o diispropiltilamina, utilizando un disolvente halogenado tal como diclorometano o un disolvente éter tal como dioxano a una temperatura de 0°C a 110°C, proporciona el compuesto de fórmula (XIV).

45 Los compuestos de fórmula (XV) pueden obtenerse mediante adición del enolato de litio de un acetato de alquilo tal como acetato de *tert*-butilo al compuesto intermedio (XIV) en un disolvente tal como THF a una temperatura entre -78°C y temperatura ambiente. Dichos enolatos de litio pueden obtenerse mediante procedimientos bien conocidos en la bibliografía, utilizando una base tal como LDA.

50 La reacción de compuestos (XV) con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como HCl 3 M acuoso a un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a 110°C proporciona derivados de naftiridonas de fórmula (Ib).

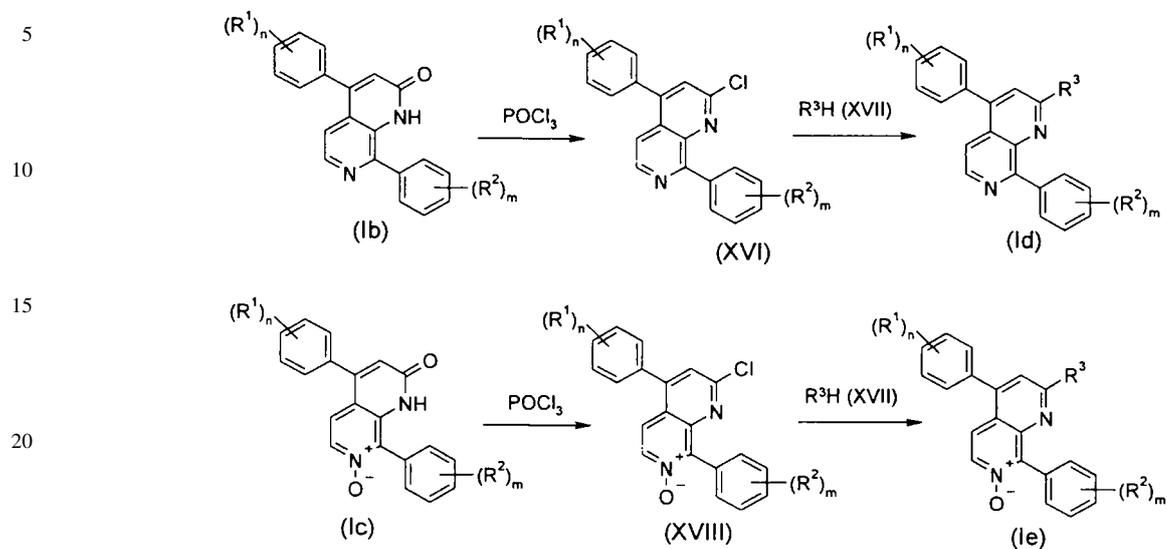
55 Los derivados de naftiridinonas de fórmula (Ib) pueden hacerse reaccionar con un agente oxidante tal como Oxone®, monoperóxifalato de magnesio, peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano y a una temperatura de 0°C al punto de ebullición del disolvente, proporcionando compuestos de fórmula (Ic).

60 La presente invención proporciona también un procedimiento, siguiendo el esquema sintético ilustrado en la Figura 2, para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que G es =CH- y R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>

60

65

Figura 2

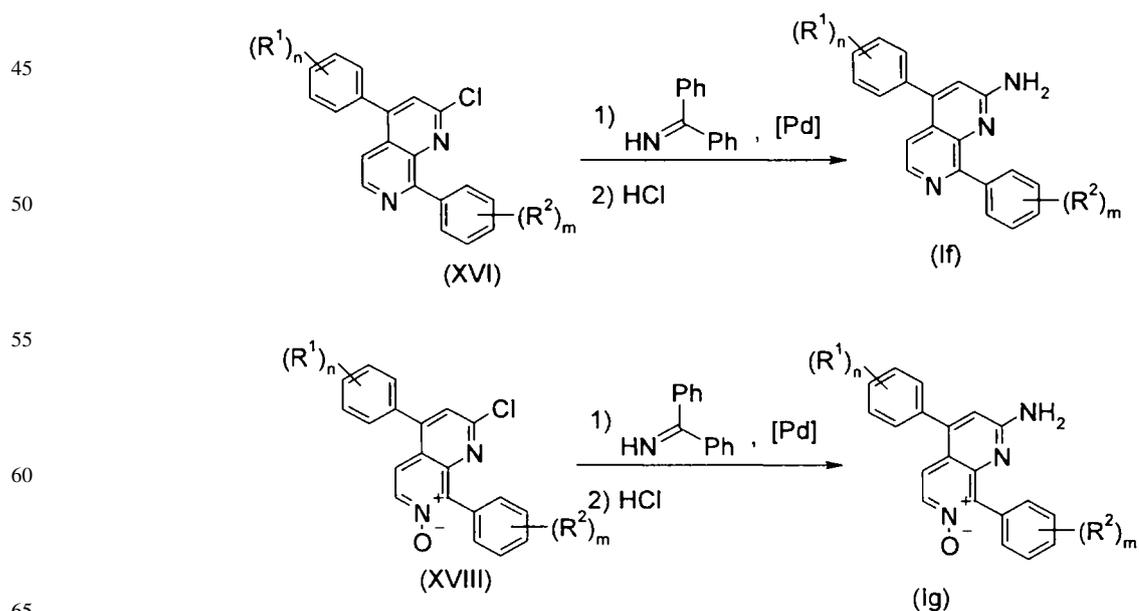


30 Por lo tanto, el tratamiento de naftiridonas (Ib) o *N*-óxidos de naftiridonas (Ic) con un reactivo halogenante tal como oxiclورو de fósforo puro o en un disolvente halogenado a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 150°C, proporciona cloronaftiridinas (XVI) o *N*-óxidos de cloronaftiridinas (XVIII).

35 La reacción de los compuestos (XVI) o (XVIII) con compuestos de fórmula (XVII) en disolventes próticos tales como 2-etoxietanol o en disolvente apróticos tales como tolueno, en presencia o ausencia de una base tal como diisopropilamina, trietilamina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o fosfato de potasio, a una temperatura entre temperatura ambiente y 160°C proporciona naftiridinas (Id) o *N*-óxidos de naftiridina (Ie).

40 En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en la que G es =CH- y R<sup>3</sup> es un grupo amino no sustituido, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en la Figura 3.

40 Figura 3

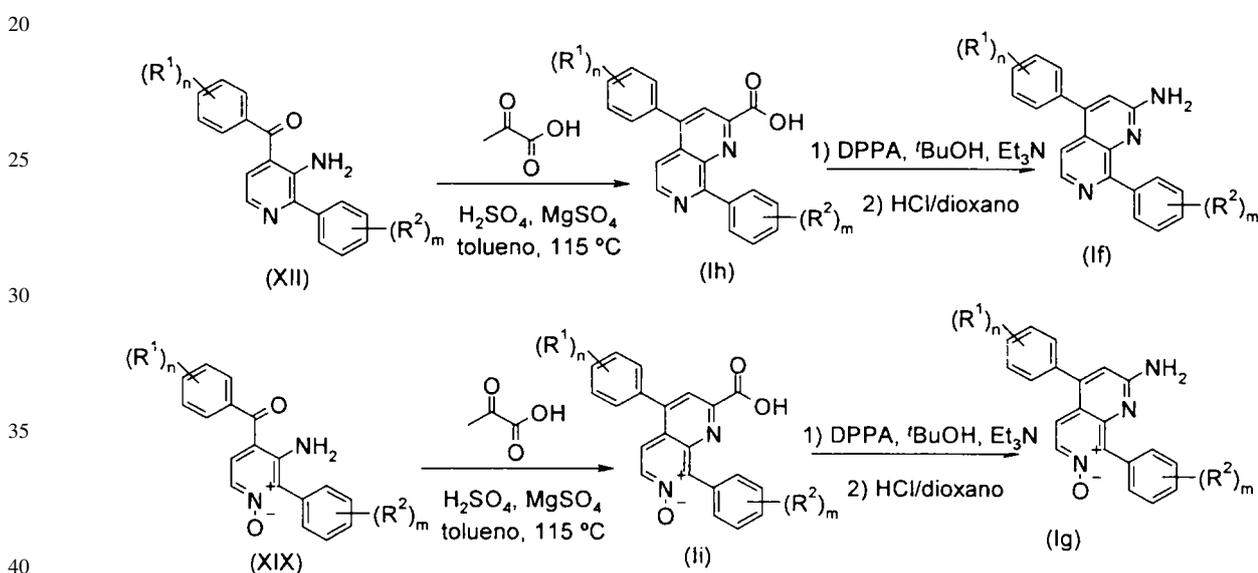


## ES 2 329 639 B1

Las cloronaftiridinas (XVI) o sus *N*-óxidos (XVIII) pueden acoplarse con 1,1-difenilmetanimina mediante una reacción de acoplamiento de tipo Buchwald-Hartwig [a] Muci, A.R.; Buchwald, S.L. *Top. Curr. Chem.* 2002, 219, 131; b) Hartwig, J.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 2046] e hidrolizarse la imina resultante, proporcionando los compuestos de fórmula (If) y (Ig), respectivamente. En la primera etapa, dichas reacciones pueden catalizarse mediante un catalizador de paladio tal como complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenaetona)dipaladio (0) o acetato de paladio (II) en un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF o 1,2-dimetoxietano en presencia de un ligando tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (BINAP) y una base tal como carbonato de cesio, carbonato de sodio o fosfato de potasio a una temperatura en el intervalo de 80°C a 140°C. En la segunda etapa, el intermedio iminio puede hidrolizarse mediante tratamiento con un medio ácido acuoso tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 100°C.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (If) y (Ig) pueden prepararse siguiendo el esquema sintético ilustrado en la Figura 4. Esta ruta puede utilizarse también para obtener los compuestos en los que G es =CH- y R<sup>3</sup> es un grupo -COOH.

Figura 4



Pueden prepararse la carboxinaftiridinas (Ih) y sus *N*-óxidos (Ii) mediante una ciclación modificada de tipo Friedländer catalizada con ácido (Cheng, C.C.; Yan, S.J. *Org. Recat.* 1982, 28, 37) de la correspondiente 3-amino-4-oxo-piridina (XII) o su *N*-óxido (XIX) y ácido pirúvico en presencia de un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido perclórico en un disolvente orgánico aprótico tal como tolueno o xileno en presencia de un agente secante tal como sulfato de magnesio o sulfato de sodio anhidros a una temperatura en el intervalo de 80°C a 140°C.

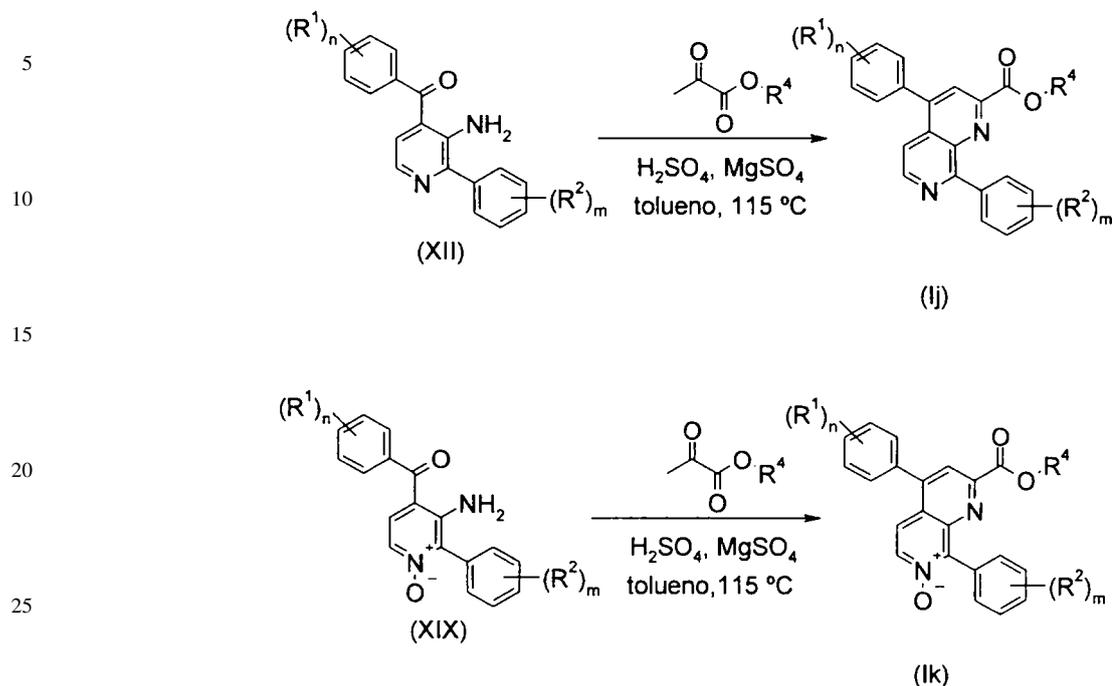
La transposición de tipo Curtius (Mamouni, R.; Aadil, M.; Akssira, M.; Lasri, J; Sepulveda-Arques, *J Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2745) de (Ih) y (Ii) utilizando una fuente de azida tal como difenilfosforilazida (DPPA) en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente prótico tal como *tert*-butanol y a una temperatura en el intervalo de 25°C al punto de ebullición del disolvente, proporciona las correspondientes aminonaftiridinas protegidas con *N-tert*-butoxicarbonilo (no mostradas).

La hidrólisis posterior del grupo *tert*-butoxicarbonilo en condiciones ácidas tales como tratamiento con HCl 4M en dioxano a una temperatura en el intervalo de 0°C a 110°C proporciona compuestos de fórmula (If) y (Ig), respectivamente.

Los compuestos de fórmula (Ij) y (Ik) en la que G es =CH-, R<sup>3</sup> es un grupo COOR<sup>4</sup> y p es 1 pueden prepararse siguiendo el esquema sintético ilustrado en la Figura 5.

65

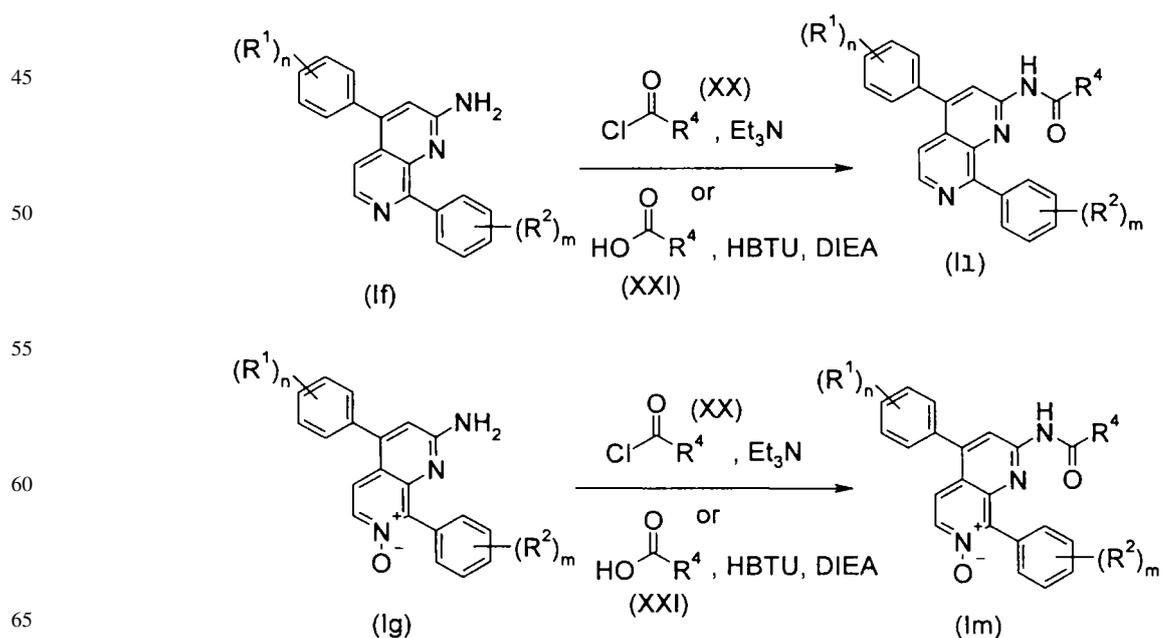
Figura 5



30 Los compuestos de fórmula (Ij) o (Ik) pueden prepararse mediante una ciclación modificada de tipo Friedländer catalizada con ácido (Cheng, C.C.; Yan, S.J. *Org. Recat.* **1982**, 28, 37) de la correspondiente 3-amino-4-oxopiridina (XII) o su N-óxido (XIX) y éster metílico del ácido pirúvico en presencia de un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido perclórico en un disolvente orgánico aprótico tal como tolueno o xileno en presencia de un agente secante tal como sulfato de magnesio o sulfato de sodio anhidros a una temperatura en el intervalo de 80°C a 140°C.

35 En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en la que G es =CH- y R<sup>3</sup> es un grupo -NH-CO-R<sup>4</sup>, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en la Figura 6.

Figura 6



## ES 2 329 639 B1

La reacción de aminonaftiridinas (If) o sus *N*-óxidos (Ig) con un cloruro de acilo (XX) en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, utilizando un disolvente halogenado tal como diclorometano o un disolvente éter tal como dioxano a una temperatura de 0°C a 110°C, proporciona compuestos de fórmula (II) y (Im), respectivamente.

5

Como alternativa, los compuestos de fórmula (II) y (Im) pueden prepararse mediante una reacción de amidación de las correspondientes aminonaftiridinas (If) y (Ig) con un ácido carboxílico (XXI) en presencia de un reactivo de amidación tal como hexafluorofosfato de 2-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y una base orgánica tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como DMF o acetonitrilo a temperatura ambiente.

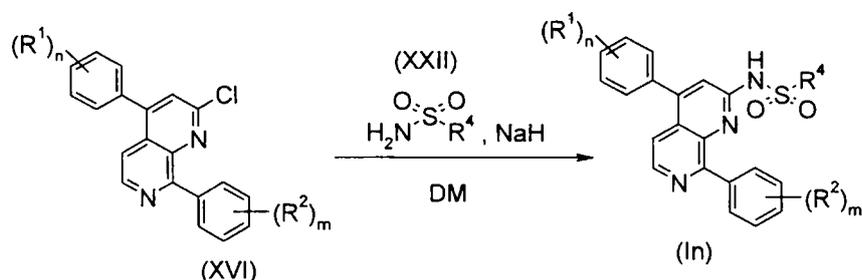
10

En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en la que G es =CH- y R<sup>3</sup> es un grupo -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en la Figura 7.

15

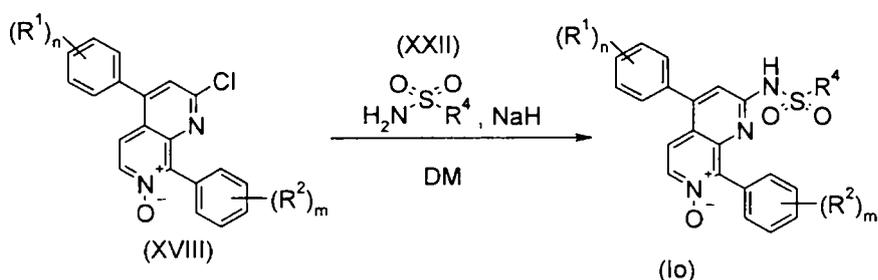
Figura 7

20



25

30



35

40

Por tanto, los compuestos de fórmula (In) y (Io) pueden obtenerse mediante tratamiento de cloronaftiridinas (XVI) o sus *N*-óxidos (XVIII), respectivamente, con sulfonamidas de fórmula (XXII) en presencia de una base tal como hidruro de sodio o hidruro de potasio utilizando un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF, THF o 1,2-dimetoxietano a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

45

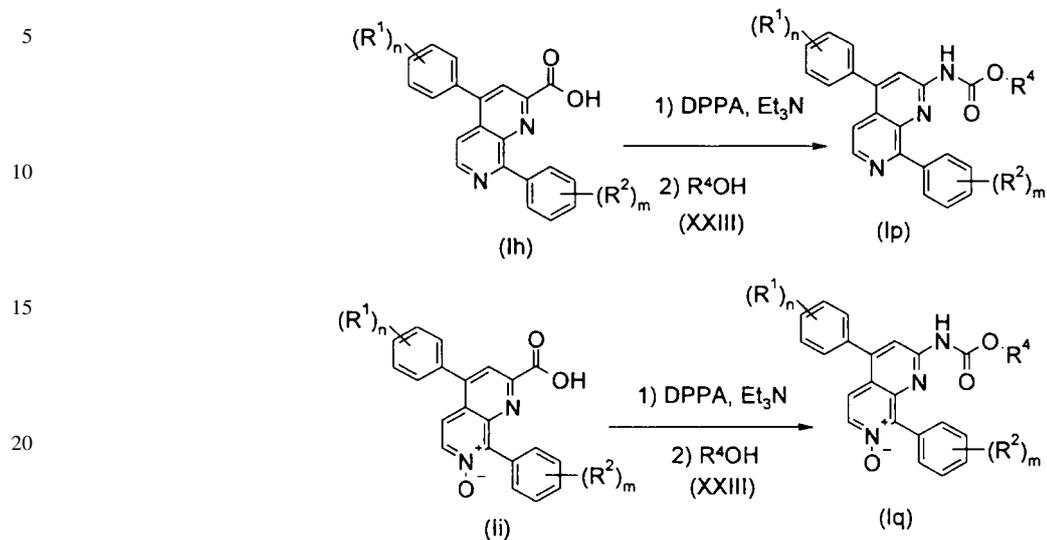
La presente invención proporciona también un procedimiento, siguiendo el esquema sintético ilustrado en la Figura 8, para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que G es =CH- y R<sup>3</sup> es el grupo -NH-CO-OR<sup>4</sup>.

55

60

65

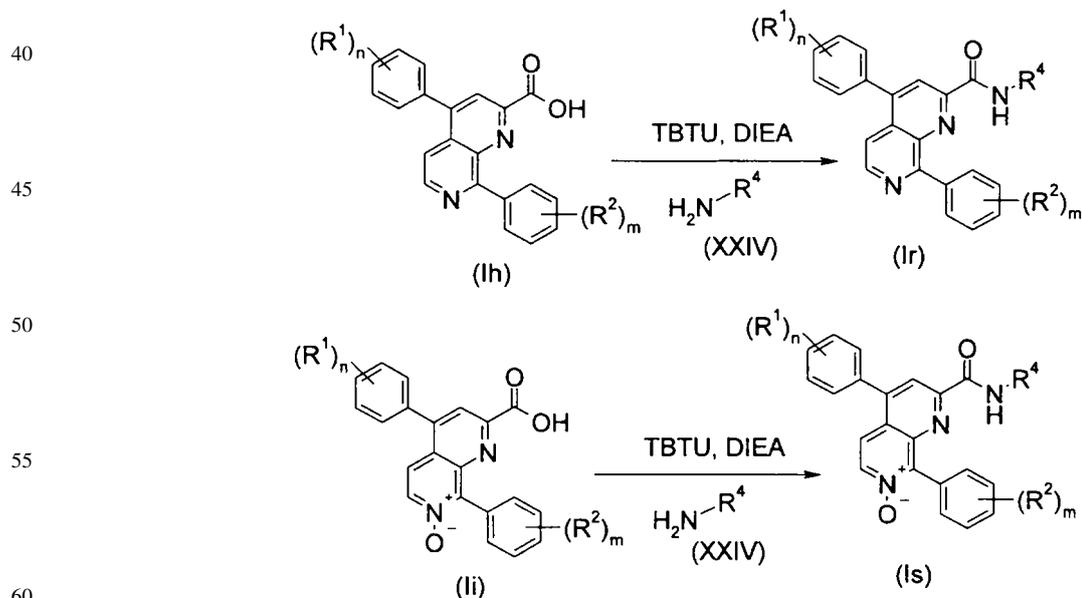
Figura 8



30 La transposición de tipo Curtius (Mamouni, R.; Aadil, M.; Akssira, M.; Lasri, J; Sepulveda-Arques, *J Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2745) de (Ih) y (Ii) utilizando una fuente de azida tal como difenilfosforilazida (DPPA) en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF o 1,2-dimetoxietano y a una temperatura en el intervalo de 25°C al punto de ebullición del disolvente, seguido de la adición de alcoholes de fórmula (XXIII) proporciona los carbamatos (Ip) y (Iq), respectivamente.

35 En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en la que G es =CH- y R<sup>3</sup> es un grupo -CO-NH-R<sup>4</sup>, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en la Figura 9.

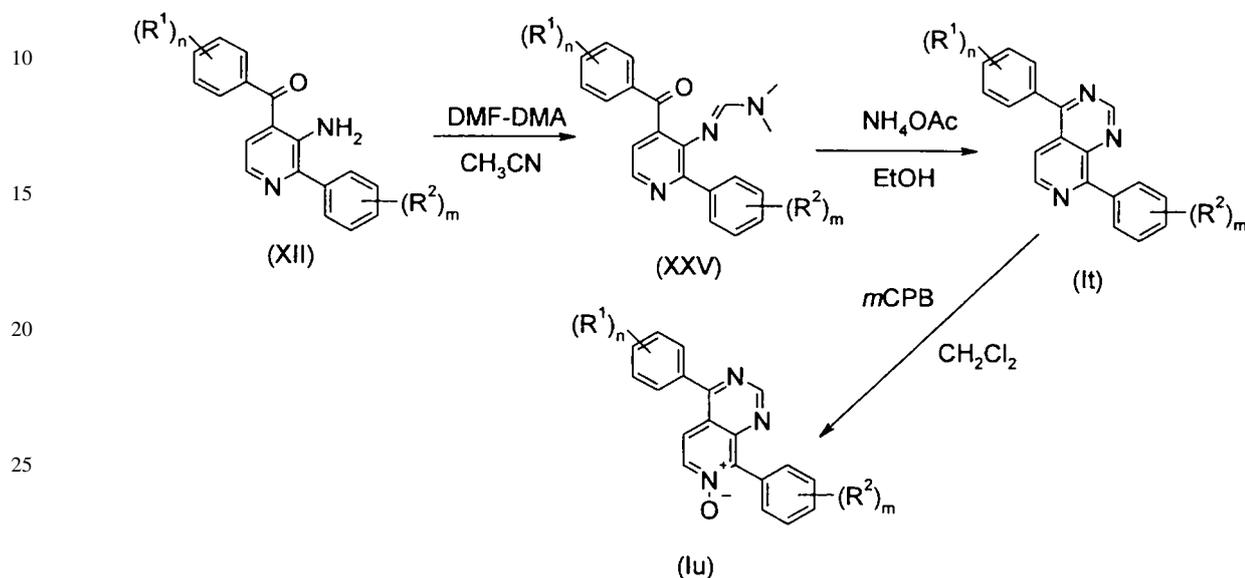
Figura 9



65 Los compuestos de fórmula (Ir) y (Is) pueden prepararse mediante una reacción de amidación de las correspondientes carboxinaftiridinas (Ih) y (Ii) con una amina de fórmula (XXIV) en presencia de un reactivo de amidación tal como hexafluorofosfato de 2-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y una base orgánica tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como DMF o acetonitrilo a temperatura ambiente.

Según una realización adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) en la que G es nitrógeno y R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, pueden prepararse siguiendo el esquema sintético ilustrado en la Figura 10.

5 Figura 10



35 La reacción de aminopiridinas (XII) con dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida utilizando acetonitrilo o un disolvente halogenado tal como diclorometano a una temperatura en el intervalo de 0°C a 110°C proporciona compuestos (XXV).

40 Los compuestos de fórmula (It) pueden obtenerse mediante reacción de compuestos de fórmula (XXV) con una fuente de amonio tal como acetato de amonio en un disolvente prótico tal como metanol o etanol a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente.

45 El átomo de nitrógeno del anillo de piridina de fórmula (It) puede oxidarse selectivamente con un agente oxidante tal como Oxone®, monoperoxifalato de magnesio hexahidratado, peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano, a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente, proporcionando los *N*-óxidos de piridina de fórmula (Iu).

50 En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en la que G es nitrógeno y R<sup>3</sup> es un grupo amino, la presente invención proporciona también un procedimiento, siguiendo el esquema sintético ilustrado en la Figura 11, para la preparación de compuestos de fórmula (XXXVI) y (XXXVII).

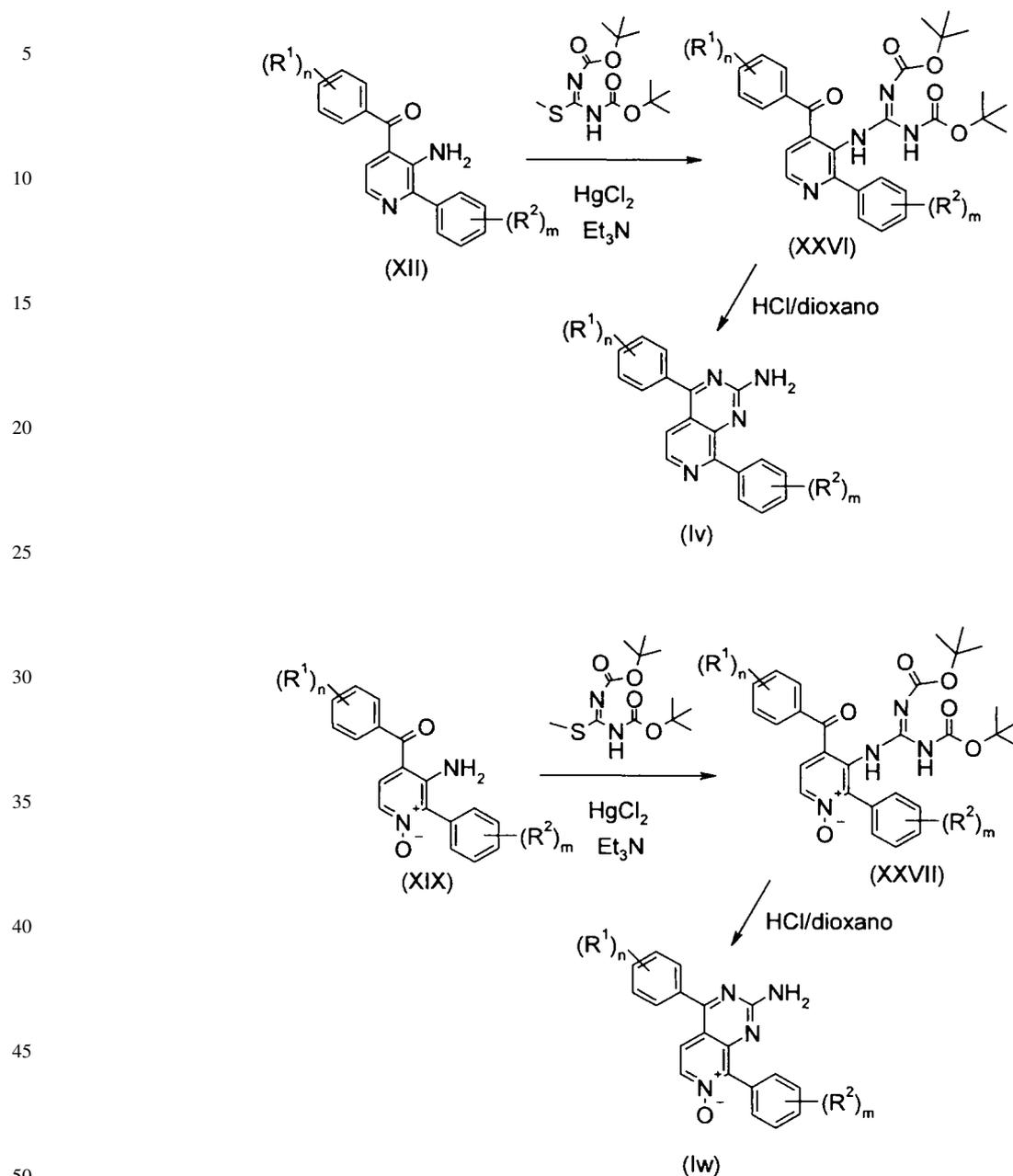
55 (Esquema pasa a página siguiente)

60

65

65

Figura 11



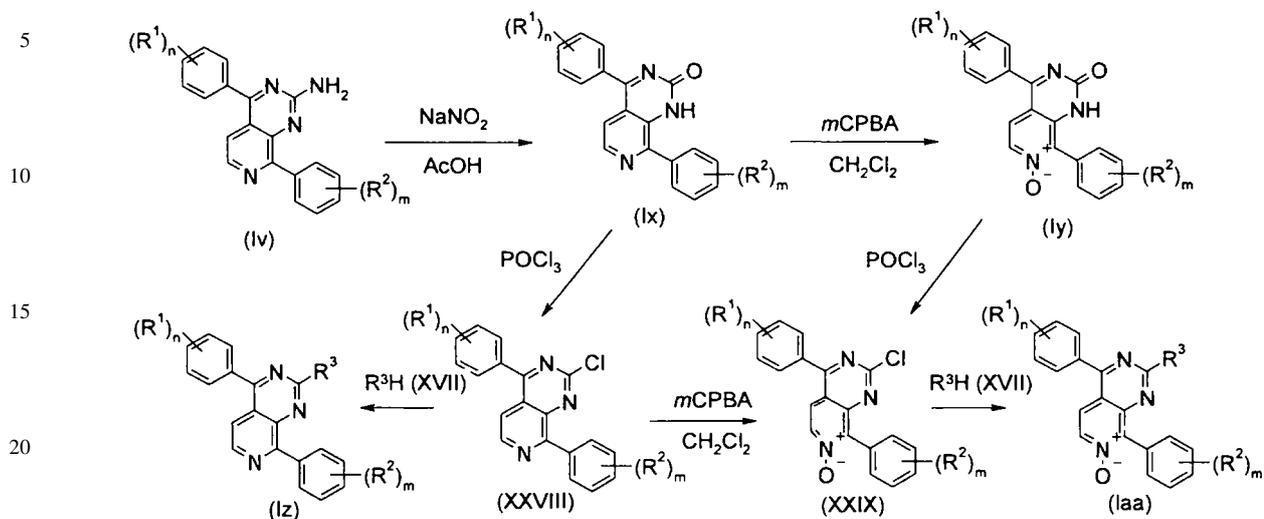
Los intermedios de fórmula (XXVI) y (XXVII) pueden obtenerse haciendo reaccionar las aminopiridinas de fórmula (XII) y (XIX), respectivamente con 1,3-bis(*tert*-butoxycarbonyl)-2-metil-2-tiopseudourea. Estas reacciones pueden promoverse mediante un ácido de Lewis tal como cloruro de mercurio (II) en un disolvente halogenado tal como diclorometano y en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato de sodio o trietilamina a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente.

La reacción de los intermedios (XXVI) y (XXVII) con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como HCl 4 M en dioxano a una temperatura en el intervalo de 0°C a 110°C proporciona, después de una reacción de ciclación intramolecular, los compuestos de fórmula (IV) y (Iw), respectivamente.

La presente invención proporciona también un procedimiento, siguiendo el esquema sintético ilustrado en la Figura 12, para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que G es nitrógeno y R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por -OH, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>

65

Figura 12



La reacción de aminopiridopirimidinas (Iv) con una fuente de nitró tal como nitrito de sodio en un disolvente prótico tal como ácido acético a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente proporciona las piridopirimidonas (Ix).

La oxidación posterior de las piridopirimidonas de fórmula (Ix) con un agente oxidante tal como Oxone®, monoperoxifitalato de magnesio hexahidratado, peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano y a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente, proporciona los *N*-óxidos de piridopirimidona de fórmula (Iy).

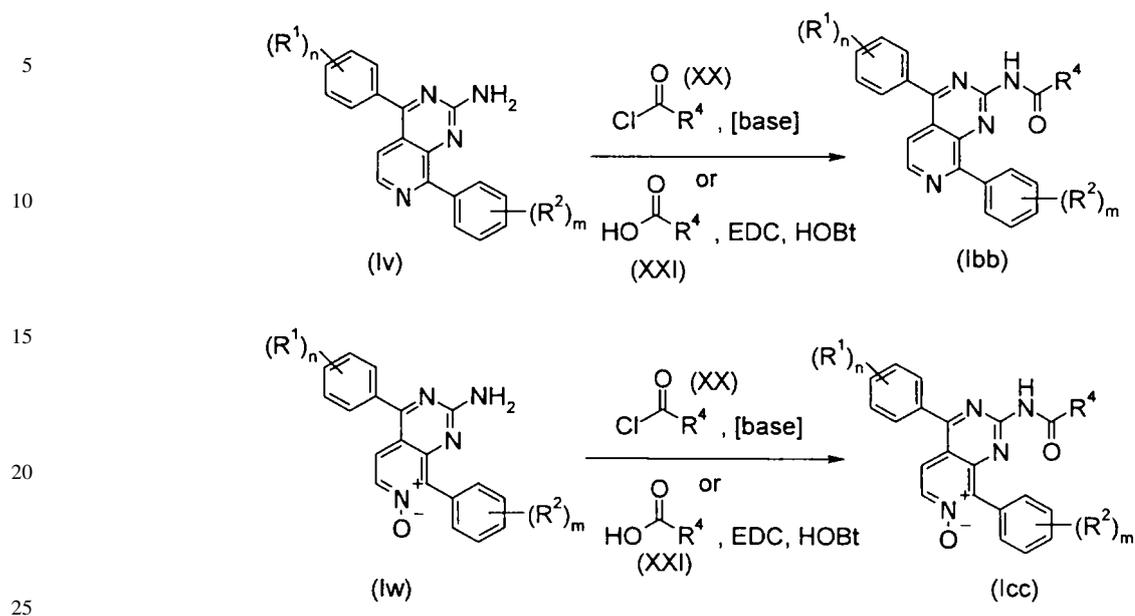
Los intermedios de fórmula (XXVIII) y (XXIX) pueden obtenerse haciendo reaccionar, las correspondientes piridopirimidonas de fórmula (Ix) y (Iy), respectivamente con oxibromuro de fósforo puro o en un disolvente halogenado tal como diclorometano a una temperatura de 60°C a 140°C.

La reacción de compuestos (XXVIII) o (XXIX) con compuestos de fórmula (XVII) en disolventes próticos tales como 2-etoxietanol o en disolventes apróticos tales como tolueno, en presencia o ausencia de una base tal como diisopropiltilamina, trietilamina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o fosfato de potasio a una temperatura entre temperatura ambiente y 160°C proporciona, respectivamente, piridopirimidinas (Iz) o *N*-óxidos de piridopirimidina (Iaa).

Como alternativa, los compuestos de fórmula (XXIX) pueden obtenerse mediante oxidación de las cloropiridopirimidinas de fórmula (XXVIII) con un agente oxidante tal como Oxone®, monoperoxifitalato de magnesio hexahidratado, peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano y a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente.

En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en la que G es nitrógeno y R<sup>3</sup> es un grupo -NH-CO-R<sup>4</sup>, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en la Figura 13.

Figura 13

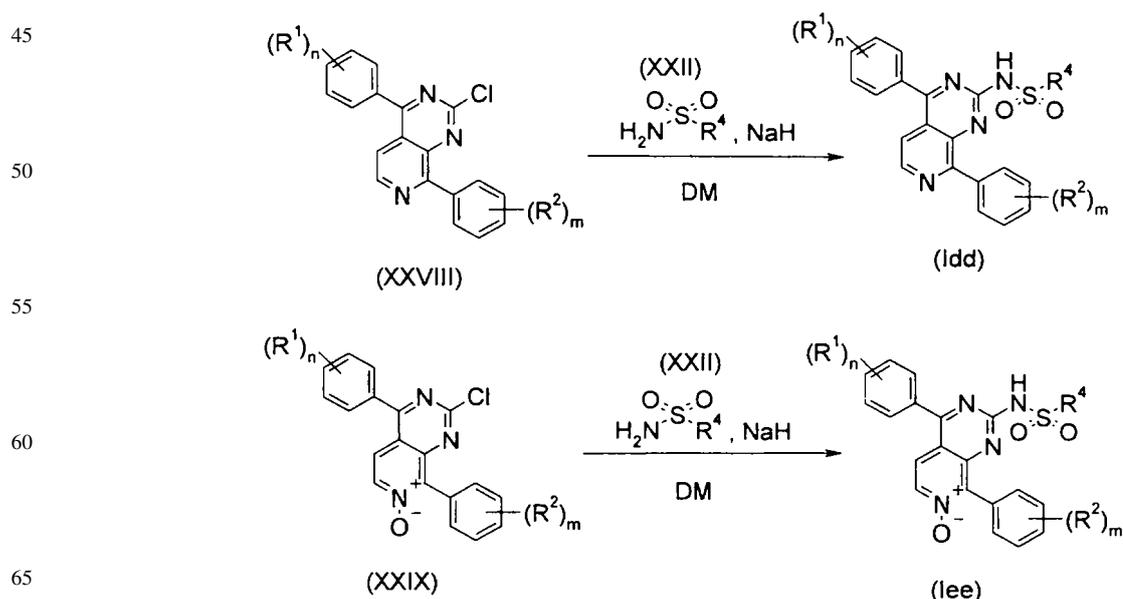


30 La reacción de aminopiridopirimidinas (Iv) o sus *N*-óxidos (Iw) con un cloruro de acilo (XX) en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropilamina, utilizando un disolvente halogenado tal como diclorometano o un disolvente éter tal como dioxano a una temperatura de 0°C a 110°C, proporciona compuestos de fórmula (Ibb) y (Icc), respectivamente.

35 Como alternativa, los compuestos de fórmula (Ibb) y (Icc) pueden prepararse mediante una reacción de amidación de las correspondientes aminopiridopirimidinas (Iv) e (Iw) con un ácido carboxílico (XXI) en presencia de un reactivo de amidación tal como hexafluorofosfato de 2-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y una base orgánica tal como diisopropilamina o trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como DMF o acetonitrilo a temperatura ambiente.

40 En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en la que G es nitrógeno y R<sup>3</sup> es un grupo -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en la Figura 14.

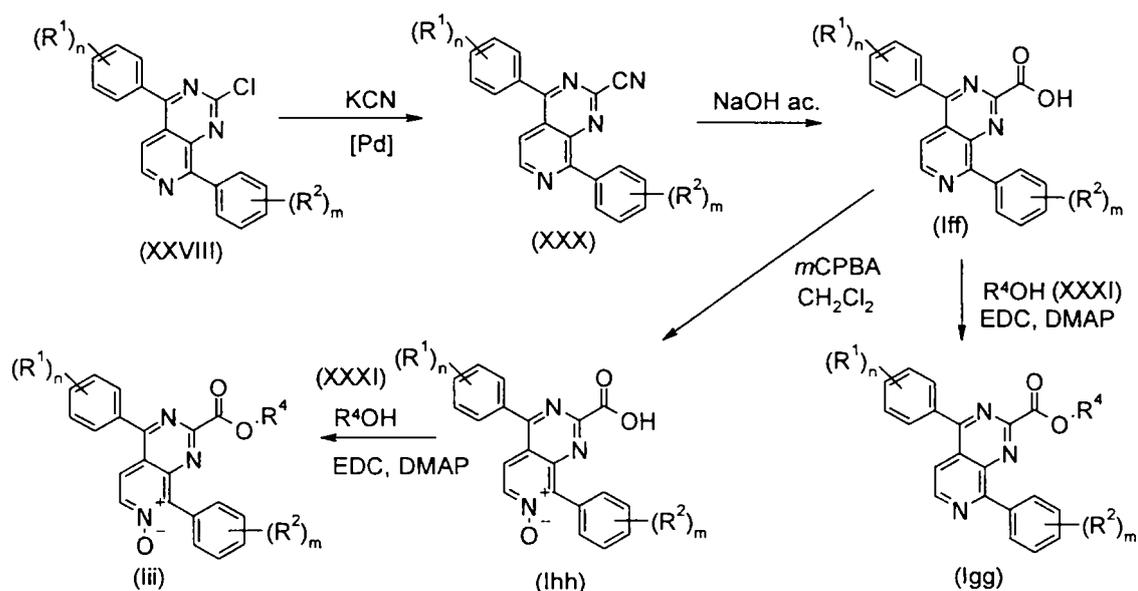
Figura 14



Por tanto, los compuestos de fórmula (Idd) y (Iee) pueden obtenerse mediante tratamiento de cloropiridopirimidinas (XXVIII) o sus *N*-óxidos (XXIX), respectivamente con sulfonamidas de fórmula (XII) en presencia de una base tal como hidruro de sodio o hidruro de potasio utilizando un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF, THF o 1,2-dimetoxietano a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

La presente invención proporciona también un procedimiento, siguiendo el esquema sintético ilustrado en la Figura 15, para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que G es nitrógeno y R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por -COOH y -COOR<sup>4</sup>.

Figura 15



Los derivados de ciano (XXX) pueden obtenerse haciendo reaccionar cloropiridopirimidinas (XXVIII) con una fuente de ciano tal como cianuro de potasio o cianuro de sodio en presencia de un catalizador de paladio tal como complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) en un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF o 1,2-dimetoxietano a una temperatura de 80°C a 140°C.

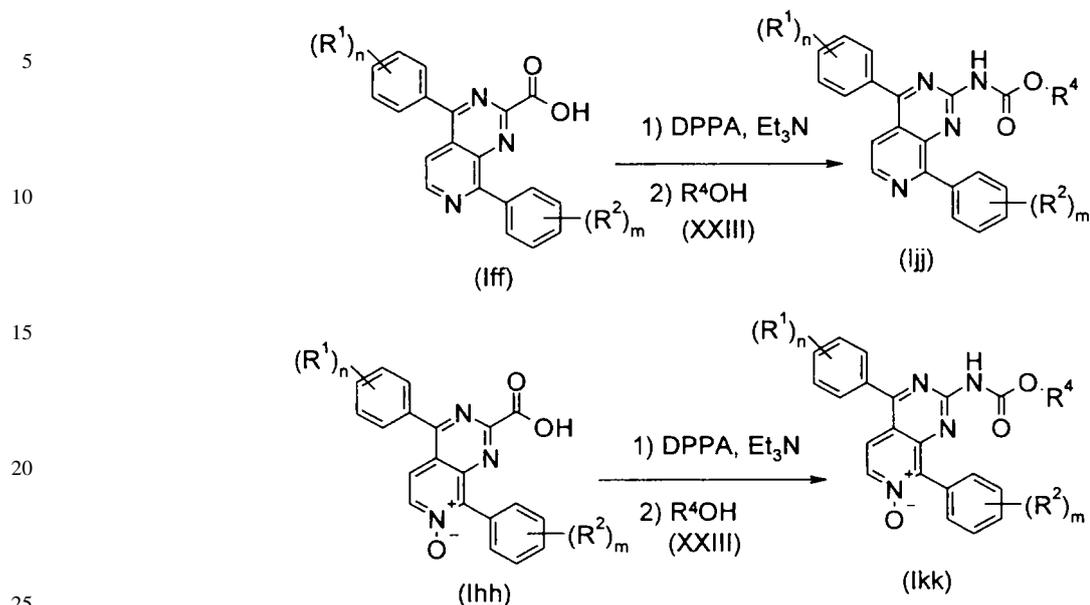
La hidrólisis posterior del grupo ciano en compuestos de fórmula (XXX) en condiciones básicas tales como tratamiento con una solución acuosa de NaOH 1 M o KOH 1M a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 110°C proporciona las carboxipiridopirimidinas de fórmula (Iff).

La oxidación de las carboxipiridopirimidinas de fórmula (Iff) con un agente oxidante tal como Oxone®, monoperoxifalato de magnesio hexahidratado, peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano y a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente, proporciona los *N*-óxidos de carboxipiridopirimidina de fórmula (Ihh).

Por tanto, el tratamiento de compuestos de fórmula (Iff) o (Ihh) con un alcohol de fórmula (XXXI) en presencia de un reactivo de esterificación tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y un catalizador tal como *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) en un disolvente orgánico aprótico tal como THF, DMF o acetonitrilo a temperatura ambiente proporciona, respectivamente, los compuestos (Igg) y (Iii).

En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en la que G es nitrógeno y R<sup>3</sup> es un grupo -NH-CO-OR<sup>4</sup>, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en la Figura 16.

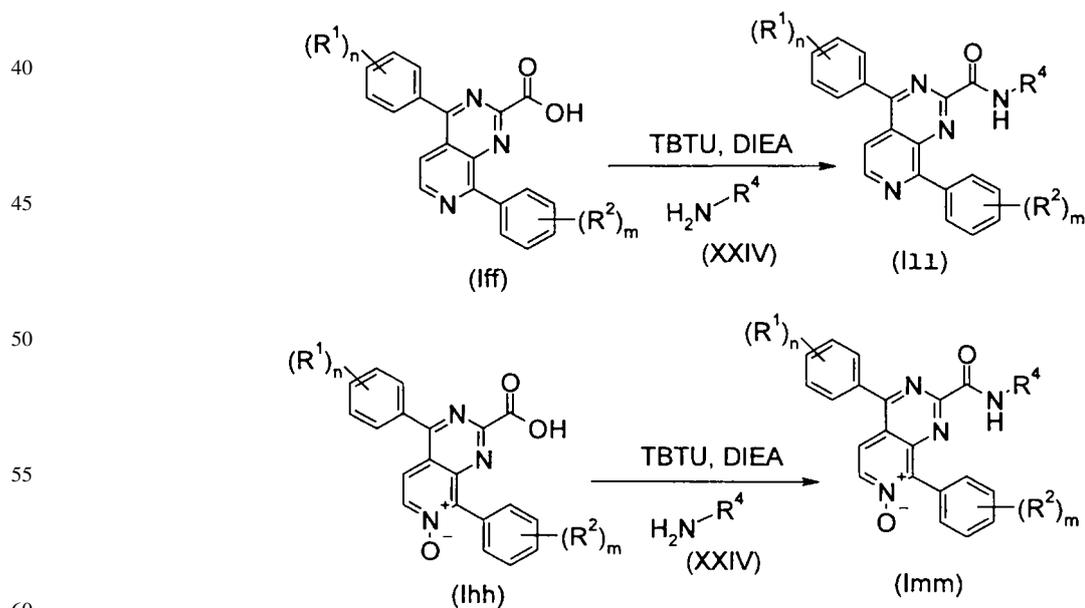
Figura 16



La transposición de tipo Curtius (Mamouni, R.; Aadil, M.; Akssira, M.; Lasri, J; Sepulveda-Arques, J *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2745) de (Iff) y (Ihh) utilizando una fuente de azida tal como difenilfosforilazida (DPPA) en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF o 1,2-dimetoxietano y a una temperatura en el intervalo de 25°C al punto de ebullición del disolvente, seguido de la adición de alcoholes de fórmula (XXIII), proporciona carbamatos (Ijj) y (Ikk), respectivamente.

En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en la que G es nitrógeno y R<sup>3</sup> es un grupo -CO-NH-R<sup>4</sup>, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en la Figura 17.

Figura 17



Los compuestos de fórmula (I11) y (Imm) pueden prepararse mediante una reacción de amidación de las correspondientes carboxipiridopirimidinas (Iff) y (Ihh) con una amina de fórmula (XXIV) en presencia de un reactivo de amidación tal como hexafluorofosfato de 2-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y una base orgánica tal como diisopropilamina o trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como DMF o acetonitrilo a temperatura ambiente.

## ES 2 329 639 B1

Los derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina de fórmula (I) pueden convertirse mediante procedimientos conocidos *per se* en sales o *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables. Las sales preferidas son sales de adición de ácido obtenibles mediante tratamiento con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido fumárico, tartárico, succínico o clorhídrico.

5

### *Ensayo biológico*

#### *Ensayo de inhibición*

10

Se realizó el ensayo de actividad enzimática en placas de microvaloración de 96 pocillos (Corning, número de catálogo 3686) utilizando un volumen total de 50  $\mu$ l de un tampón de ensayo compuesto por HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 1,75 mM.

15

Se preincubaron diversas concentraciones del compuesto de ensayo o controles de vehículo durante una hora con 0,055  $\mu$ g/ml de la enzima p38 alfa humana (SAPKa) (obtenida en la Universidad de Dundee). Se inició la reacción mediante la adición de sustrato ATF2 biotinilado y ATP a concentraciones alrededor de sus valores de Km (concentración final 0,62  $\mu$ M y 60  $\mu$ M, respectivamente) y tuvo lugar durante una hora a 25°C. La adición de los reactivos de detección, estreptavidina-XL665 y anticuerpo anti-resto de fósforo acoplado a criptato de europio, causó la yuxtaposición del criptato y el fluoróforo XL665, dando como resultado una transferencia de energía de fluorescencia (FRET). La intensidad de FRET depende de la cantidad de anticuerpo criptato unido, que es proporcional a la extensión de la fosforilación del sustrato. Se midió la intensidad de FRET utilizando un espectrofluorómetro Victor 2V.

25

Se analizaron los datos mediante regresión no lineal (ecuación de Hill), generando una curva de respuesta a la dosis. El valor de CI<sub>50</sub> calculado es la concentración del compuesto de ensayo que causaba un 50% de reducción de la intensidad máxima de FRET.

30

#### *Ensayo funcional*

35

Se midió la actividad de los compuestos en la inhibición de la producción de TNF $\alpha$  en un ensayo celular utilizando la línea celular monocítica humana THP-1. Con este fin, se sembraron 2x10<sup>5</sup> células/pocillo en placas de 96 pocillos de fondo redondo tratadas con cultivo de tejido en RPMI (que contiene 10% de FCS, L-Gln 2 mM, tampón Hepes 10 mM, piruvato de sodio 1 mM, glucosa 4,5 g/l, HNaCO<sub>3</sub> 1,5 g/l y beta-mercaptoetanol 50  $\mu$ M), junto con compuestos a la concentración de ensayo deseada y LPS (Sigma, L2630) a una concentración final de 10  $\mu$ g/ml. Se resuspendieron los compuestos en 100% de DMSO a una concentración de 1 mM y se titularon los mismos en diluciones 10 x en medio. Los controles incluyeron células estimuladas solas y células estimuladas tratadas con la concentración más alta de vehículo de compuesto (1% de DMSO). Se incubaron las células durante 5 h a 37°C en una atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub>. Se recuperó el supernadante celular mediante centrifugación y se diluyó 5 veces antes de ensayar en un ELISA de TNF $\alpha$  humano estándar (RnD Systems).

40

45

Se analizaron los datos mediante regresión no lineal (ecuación de Hill), generando una curva de respuesta a la dosis. El valor de CI<sub>50</sub> calculado es la concentración del compuesto de ensayo que causaba un 50% de reducción de la producción máxima de TNF $\alpha$ .

50

Los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores de la producción de TNF $\alpha$ . Los derivados preferidos de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina de la invención poseen un valor de CI<sub>50</sub> para la inhibición de la producción de TNF $\alpha$  de menos de 10  $\mu$ M, preferiblemente menos de 1  $\mu$ M, y siendo el más preferible menos de 100 nM.

La Tabla 1 muestra las actividades en el ensayo de p38 de algunos compuestos de la presente invención.

55

60

65

TABLA 1

Ejemplo	CI <sub>50</sub> de p38 $\alpha$ (nM)
2	22
8	6
10	14
12	3,3
17	13
18	15
19	8
20	12
21	66
22	85
26	35
30	28
32	34

Puede observarse a partir de la Tabla 1 que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. Los derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina preferidos de la invención poseen un valor de CI<sub>50</sub> de inhibición de p38 $\alpha$  de menos de 1  $\mu$ M, preferiblemente menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 80 nM y siendo el más preferible menos de 50 nM.

Los derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidinas de la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejora mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. Dichas enfermedades son, por ejemplo, artritis reumatoide, lesión por isquemia-reperfusión, isquemia focal cerebral, síndrome coronario agudo, EPOC, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, osteoartritis o mieloma múltiple.

En consecuencia, los derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidinas de la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sales del mismo pueden utilizarse en un procedimiento de tratamiento de trastornos del cuerpo humano o animal, que comprende administrar a un sujeto que requiera dicho tratamiento una cantidad eficaz del derivado de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidinas de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender de 0,001% a 99% en peso, preferiblemente de 0,01% a 90% en peso de la composición, dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se realiza una dilución adicional antes de la administración.

Los diluyentes que se pueden utilizar en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, si se desea junto con agentes colorantes o aromatizantes. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente de 2 a 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalentes de una de sus sales.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo o sales de dicho compuesto, formando las composiciones de esta invención, son bien conocidos *per se* y los excipientes reales utilizados dependen, entre otros, del procedimiento pretendido de administración de las composiciones.

Los derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina de la invención pueden combinarse también con otros compuestos activos en el tratamiento de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejora mediante tratamiento con un inhibidor de proteína quinasa activada por mitógeno p38.

## ES 2 329 639 B1

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más sustancias activas adicionales que son conocidas por ser útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios o inflamatorios, tales como antagonistas de receptores muscarínicos M3, agonistas de  $\beta_2$ , inhibidores de PDE4, corticosteroides o glucocorticoides, antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2 (también conocidos como antagonistas de leucotrieno D4), inhibidores de quinasa egfr, antagonistas del receptor de adenosina A2b, antagonistas del receptor NK1, antagonistas de CRTh2, inhibidores de quinasa syk, antagonistas de CCR3, antagonistas de VLA-4 y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) tales como metotrexato.

Cuando se utilizan los derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina de la invención para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, enfisema, puede ser ventajoso utilizarlos en combinación con otros compuestos activos conocidos por ser útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como (1) antagonistas de receptores muscarínicos M3, (2) agonistas de  $\beta_2$ , (3) inhibidores de PDE4, (4) corticosteroides, (5) antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2, (6) inhibidores de quinasa egfr, (7) antagonistas de A2b, (8) agonistas de receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de quinasa syk, (11) antagonistas de CCR3, (12) antagonistas de VLA-4 y (13) fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) tales como metotrexato.

Cuando se utilizan derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina de la invención para el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, fibromialgia, enfermedad intestinal inflamatoria tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, diabetes, glomerulonefritis, lupus sistémico eritematoso, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, anemia hemolítica, gastritis autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, hepatitis activa crónica autoinmune, miastenia grave o enfermedad de Addison, puede ser ventajoso utilizarlos en combinación con otros compuestos activos conocidos por ser útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como inhibidores de PDE4, antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2, inhibidores de quinasa egfr, antagonistas de A2b, agonistas de receptor NK1, antagonistas de CCR3, antagonistas de VLA-4 y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Los ejemplos de antagonistas de M3 adecuados (anticolinérgicos) que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de tropio, revatropato, espatropato, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, sales de 1-(2-feniletil)-3-(9*H*-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, sales de éster endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ílico del ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-3-carboxílico (DAU-5884), 3-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), *N*-[1-(6-aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(*R*)-[3,3-difluoro-1(*R*)-ciclopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetamida (J-104135), 2(*R*)-ciclopentil-2-hidroxi-*N*-[1-[4(*S*)-metilhexil]piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(*R*)-ciclopentil-2-hidroxi-*N*-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-aminoetil)piperidin-1-il]-2(*R*)-[3,3-difluorociclopent-1(*R*)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona (Banyu-280634), *N*-[*N*-2-[*N*-[1-(ciclohexilmetil)piperidin-3(*R*)-ilmetil]carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butilínflico del ácido 2(*R*)-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetico (Ranbaxy 364057), UCB-101333, OrM3 de Merck, sales de 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0(2,4)]nonano, sales de 7-(2,2-difenilpropioniloxi)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0\*2,4\*]nonano, 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0\*2,4\*]nonano, sales de éster del ácido 9-metil-9*H*-fluoreno-9-carboxílico, todos ellos opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles. Entre las sales, se prefieren cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

Los ejemplos de agonistas de  $\beta_2$  adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuteol, clenbuterol, dorexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaprotenerol, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, HOKU-81, clorhidrato de (-)-2-[7(*S*)-[2(*R*)-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi]-*N,N*-dimetilacetamida monohidratada, carmoterol, QAB-149 y 5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxi-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil}amino}etil]-2(3*H*)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2*H*-1,4-benzoxazin-3-(4*H*)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-*terc*-butilamino)etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2(*terc*-butilamino)etanol, opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente española números P200501229 y P200601082. Cuando los agonistas de  $\beta_2$  están en forma de una sal o derivado, se prefiere particularmente que estén en una forma seleccionada de sales de sodio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos, fumaratos, furoatos, xinafoatos o mezclas de los mismos.

## ES 2 329 639 B1

Los siguientes agonistas de  $\beta 2$  son de especial interés para la combinación con los compuestos de fórmula (I): arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, (R,R)-formoterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149, opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles.

Son aún más preferidos los siguientes agonistas de  $\beta 2$ : formoterol, salmeterol y GSK-597901, GSK-159797, QAB-149, opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles. Son aún más preferidos salmeterol y formoterol.

Ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, clorhidrato de drotaverina, lirimilast, cilomilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, 9-(2-fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolin-5-carboxamida, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, clorhidrato de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (*Eur Respir J*, 2003, 22 (supl. 45): Abst 2557) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT números WO03/097613, WO2004/058729 A1 y WO 2005/049581 A1.

Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetonido de triamcinolona, acetonido de flucinolona, fluciclonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodonna, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato de betametasona butirato, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona.

Ejemplos de antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2 adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son tomelukast, Ibudilast, pobilukast, pranlukast hidratado, zafirlukast, ritolukast, vrlukast, sulukast, tiplukast, cinalukast, iralukast de sodio, masilukast, montelukast de sodio, 5-[3-[3-(2-quinolinilmetoxi)fenoxi]propil]-1H-tetrazol, sal de sodio de (E)-8-[2-[4-(4-fluorofenil)butoxi]fenil]vinil]-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-benzopiran-4-ona, ácido 2-[N-[4-(4-clorofenilsulfonamido)butil]-N-[3-(4-isopropiltiazol-2-ilmetoxi)bencil]sulfamoil]benzoico, ácido (3R,4R)-3-[6-(5-fluorobenzotiazol-2-ilmetoxi)-4-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-ilmetil]benzoico, clorhidrato de ácido 2-[2-[2-(4-*terc*-butiltiazol-2-il)benzofuran-5-iloximetil]fenil]acético, 5-[2-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)fenoximetil]bencil]-1H-tetrazol, ácido (E)-2,2-dietil-3'-[2-[2-(4-isopropil)tiazolil]etenil]succinanílico; ácido 4-[4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propilsulfonil]fenil]-4-oxobutírico; ácido [[5-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propil]tio]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]acético; 9-[(4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona; sal de sodio del ácido 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-8-(N,N-dimetilcarbamoil)-4,6-ditiaoctanoico; sal de sodio del ácido 3-[1-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-1-[3-(dimetilamino)-3-oxopropilsulfanil]metilsulfanil]propiónico, 6-(2-ciclohexiletil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-*a*]-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-9(1H)-ona, (R)-3-[2-metoxi-4-[N-(2-metilfenilsulfonil)carbamoil]bencil]-1-metil-N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)indol-5-carboxamida; MCC-847 (de AstraZeneca); ácido (+)-4(S)-(4-carboxifeniltio)-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(Z)-heptenoico y los compuestos reivindicados en la solicitud de patente PCT WO2004/043966A1

Ejemplos de inhibidores de quinasa egfr adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son palifermina, cetuximab, gefitinib, repifermina, clorhidrato de erlotinib, diclorhidrato de canertinib, lapatinib y N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)-2(E)-butenamida.

Ejemplos de agonistas de receptor de adenosina A2b adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son CVT-6883 de CV Therapeutics, ácido 4-(1-butilxantín-8-il)benzoico, 8-[1-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilmetil]-1H-pirazol-4-il]-1,3-dipropilxantina, N-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-[5-(1,3-dipropilxantín-8-il)-1-metil-1H-pirazol-3-iloxi]acetamida, 8-[4-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetoxi]fenil]-1,3-dipropilxantina, 3-[5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-4-il]benzonitrilo, ácido 4-(2,6-dioxo-1-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)benzenosulfónico, clorhidrato de 1-[2-[8-(3-fluorofenil)-9-metil-9H-adenin-2-il]etnil]ciclopentanol, N-(2-acetilfenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantín-8-il)-fenoxi]acetamida, N-(4-acetilfenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantín-8-il)fenoxi]acetamida, N-(4-cianofenil)-2-[4-(1,3-dipropil-

## ES 2 329 639 B1

xantin-8-il)fenoxi]acetamida, 4-(3,4-diclorofenil)-5-(4-piridinil)tiazol-2-amina o los compuestos de las solicitudes de patente internacional WO 2005/040155 A1, WO2005/100353 A1 y las solicitudes de patente española P200502433 y P200501876.

5 Ejemplos de antagonistas de receptor NK-1 adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son besilato de nolpitantio, dapitant, lanepitant, clorhidrato de vofopitant, apreptant, ezlopitant, C-1,7-O-3,1-lactona de *N*-[3-(2-pentilfenil)propionil]-treonil-*N*-metil-2,3-deshidrotirosil-leucil-D-fenilalanilalotreo-nilasparaginilserina, *N*-bencil-*N*-metilamida de 1-metilindol-3-ilcarbonil-[4(*R*)-hidroxi]-L-prolil-[3-(2-naftil)]-L-alanina, (+)-(2*S*,3*S*)-3-[2-metoxi-5-(trifluoro-metoxi)bencilamino]-2-fenilpiperidina, (2*R*,4*S*)-*N*-[1-[3,5-bis(trifluorometil)-benzoil]-2-(4-clorobencil)piperidin-4-il]quinolin-4-carboxamida, sal de bis(*N*-metil-D-glucamina) del ácido 3-[2(*R*)-[1(*R*)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(*S*)-(4-fluorofenil)morfolin-4-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-fosfónico; sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol (1:2) del ácido [3-[2(*R*)-[1(*R*)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(*S*)-(4-fluorofenil)-4-morfolinilmetil]-2,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fosfónico, clorhidrato de 2(*S*)-óxido de 1'-[2-[2(*R*)-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoyl)morfolin-2-il]etil]espiro[benzo[*c*]tiofen-1(3*H*)-4'-piperidina] y el compuesto CS-003 descrito en *Eur Respir J*, 2003, 22 (supl. 45): Abst P2664.

Ejemplos de antagonistas de CRTh2 adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son ácido 2-[5-fluoro-2-metil-1-[4-(metilsulfonil)fenilsulfonil]-1*H*-indol-3-il]acético, ramatrobán, ácido (3*R*)-4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[*b*]indol-3-il]acético y ácido (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-7-[2-(5-hidroxibenzotiofen-3-ilcarboxamido)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]-5(*Z*)-heptenoico.

Ejemplos de inhibidores de quinasa Syk adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son piceatanol, 2-(2-aminoetilamino)-4-[3-(trifluoro-metil)fenilamino]pirimidin-5-carboxamida, R-091 (de Rigel), R-112 (de Rigel), R-343 (de Rigel), R-788 (de Rigel), bencenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona, 1-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etan-1-ona, *N*-[4-[6-(ciclobutilamino)-9*H*-purin-2-ilamino]fenil]-*N*-metilacetamida, diclorhidrato de 2-[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-ilamino]piridina-3-carboxamida y AVE-0950 (de Sanofi-Aventis).

Ejemplos de antagonistas de CCR3 que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son 4-[3-[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2(*S*)-ilmetil]ureidometil]benzamida, *N*-[1(*R*)-[4-(3,4-diclorobencil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil]-*N*'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea, *N*-[1(*S*)-[4-(4-clorobencil)piperidin-1-ilmetil]-2-hidroxiopropil]-*N*'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea, 3-[3-(3-acetilfenil)ureido]-2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-ilmetil]-*N*-metilbenzamida, cloruro de 4-(3,4-diclorobencil)-1-metil-1-[3-metil-2(*R*)-[3-(3,4,5-trimetoxifenil)ureido]butil]piperidinio, *N*-[2-[4(*R*)-(3,4-diclorobencil)pirrolidin-2(*S*)-il]etil]-2-[5-(3,4-dimetoxifenil)pirimidin-2-ilsulfanil]acetamida, CRIC-3 (de IPF Pharmaceuticals), ácido 2(*R*)-[1-[1-(2,4-diclorobencil)-4(*S*)-(3-tienil)pirrolidin-3(*S*)-ilmetil]piperidin-4-ilmetil]pentanoico, ácido 8-[1-(2,4-diclorobencil)-4(*S*)-(3-tienil)pirrolidin-3(*S*)-ilmetil]-3,3-dipropil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]-decano-2(*S*)-carboxílico, ácido 11-[1-(2,4-diclorobencil)-4(*S*)-(3-tienil)pirrolidin-3(*S*)-ilmetil]-3,14-dioxa-11-azadiespiro[5.1.5.2]pentadecano-15(*S*)-carboxílico, W-56750 (de Mitsubishi Pharma), *N*-[1(*S*)-[3-endo-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]-2(*S*)-hidroxipropil]-*N*'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea, bencenosulfonato de *N*-(3-acetilfenil)-*N*'-[1(*R*,2*S*)-2-[3(*S*)-(4-fluorobencil)-piperidin-1-ilmetil]ciclohexil]urea, yoduro de trans-1-(cicloheptilmetil)-4-(2,7-dicloro-9*H*-xanten-9-ilcarboxamido)-1-metilpiperidinio, GW-782415 (de GlaxoSmithKline), GW-824575 (de GlaxoSmithKline), *N*-[1'-(3,4-diclorobencil)-1,4'-bipiperidin-3-ilmetil]quinolin-6-carboxamida, fumarato de *N*-[1-(6-fluoronaftalen-2-ilmetil)pirrolidin-3(*R*)-yl]-2-[1-(3-hidroxi-5-metilpiridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-iliden]acetamida y DIN-106935 (de Bristol-Myers Squibb).

Ejemplos de antagonistas de VLA-4 que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son *N*-[4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetil]-L-leucil-L-aspartil-L-valil-L-prolina, ácido 3(*S*)-[2(*S*)-[4,4-dimetil-3-[4-[3-(2-metilfenil)ureido]bencil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-4-metilpentanoilamino]-3-fenilpropiónico, ácido 2(*S*)-(2,6-diclorobenzamido)-3-(2',6'-dimetoxibifenil-4-il)propiónico, RBx-4638 (de Ranbaxy), R-411 (de Roche), RBx-7796 (de Ranbaxy), SB-683699 (de GlaxoSmithKline), DW-908e (de Daiichi Pharmaceutical), RO-0270608 (de Roche), AJM-300 (de Ajinomoto), PS-460644 (de Pharmacoepia) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT números WO 02/057242 A2 y WO 2004/099126 A1.

Ejemplos de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son auranofina, azatioprina, bucilamina, ciclosporina, iguratimod, leflunomida, metotrexato, pentostatina, rimacalib clorhidrato, romazarit, salazodina, sulfasalazina, teriflunomida, 1,1-dióxido de (*E*)-5-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxibenciliden)-2-etilisotiazolidina, cis-2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol clorhidrato, ácido 2-[8-[2-[6-(metilamino)piridil-2-iletoxi]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2-benzazepin-4(*S*)-il]acético, 4-acetoxi-2-(4-metilfenil)benzotiazol, 3-[4-metil-3-[*N*-metil-*N*-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]-3-oxopropionitrilo (CP-690550), 3-desazaadenosina, bencenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona (R-406), AD-452 de Sosei, AD-827 de Arakis, BB-2983 de British Biotech, SC-12267 de 4SC, CPH-82 de Conpharm, R-1295 de Roche, R-1503 de Roche y clorhidrato de *N*2-[3-[1(*S*)-(2-fluorobifenil-4-il)etil]isoxazol-5-il]morfolin-4-carboxamidina (SMP-114).

## ES 2 329 639 B1

Las combinaciones de la invención pueden utilizarse en el tratamiento de trastornos que son susceptibles de mejora mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. Por tanto, la presente invención abarca procedimientos de tratamiento de estos trastornos, así como el uso de combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

5

Los ejemplos preferidos de dichos trastornos son aquellas enfermedades respiratorias en las que se espera que el uso de agentes broncodilatadores tenga un efecto beneficioso, por ejemplo, asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

10

Los compuestos activos en las combinaciones de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno que se vaya a tratar, por ejemplo, por vía oral (como jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas masticables, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida, etc.), por vía tópica (como cremas, ungüentos, lociones, pulverizadores nasales o aerosoles, etc.), mediante inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o por inhalación (como un polvo seco, una solución, una dispersión, etc.).

15

Los compuestos activos en la combinación, es decir los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la invención, y los otros compuestos activos opcionales pueden administrarse conjuntamente en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones pretendidas para administración separada, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía u otra diferente.

20

Una ejecución de la presente invención consiste en un kit de piezas que comprende un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención junto con instrucciones para uso simultáneo, concomitante, separado o secuencial en combinación con otro compuesto activo útil en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38.

25

Otra ejecución de la presente invención consiste en un paquete que comprende un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de fórmula (I) y otro compuesto activo útil en el tratamiento de una enfermedad respiratoria para uso simultáneo, concomitante, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38.

30

En una realización preferida de la invención, los compuestos activos en la combinación se administran por inhalación a través de un dispositivo de suministro común, en el que pueden formularse en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas.

35

En la realización más preferida, los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la invención y el otro compuesto activo tal como se define anteriormente están ambos presentes en la misma composición farmacéutica y se administran mediante inhalación a través de un dispositivo de suministro común.

40

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar medianter cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner el(los) ingrediente(s) activo(s) en contacto con el vehículo. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto de modo uniforme e íntimo el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y a continuación, si se considera necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

45

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o granulado; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse en forma de inyección intravenosa rápida, electuario o pasta

50

Una formulación de jarabe consistirá por lo general en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente aromatizante o colorante.

55

Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico usado de forma rutinaria para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa.

60

Se puede preparar un comprimido por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en forma fluida tal como un polvo o granulado, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o de dispersión. Los comprimidos preparados por moldeo se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos se pueden recubrir o se les puede practicar una ranura y se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en los mismos.

65

## ES 2 329 639 B1

Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación de rutina, por ejemplo, utilizando los vehículos anteriormente citados en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico utilizado de forma rutinaria para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan a una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones de polvo seco para suministro tópico en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres de, por ejemplo, una hoja de aluminio laminada para uso en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen por lo general una mezcla de polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener por lo general de 2  $\mu\text{g}$  a 150  $\mu\text{g}$  de cada uno de los ingredientes terapéuticamente activos. Como alternativa, el(los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) presentarse sin excipientes.

El acondicionamiento de la formulación puede ser adecuado para la administración de dosis unitarias o de dosis múltiples. En el caso de la administración de dosis múltiples, la formulación puede estar dosificada previamente o dosificarse durante el uso. Así, los inhaladores de polvo seco se clasifican en tres grupos: dispositivos de (a) dosis única, (b) dosis unitarias múltiples y (c) dosis múltiples.

Para los inhaladores del primer tipo, las dosis únicas han sido pesadas por el fabricante en recipientes pequeños, que son principalmente cápsulas de gelatina dura. Una cápsula debe tomarse de una caja o recipiente separado e insertarse en una zona receptáculo del inhalador. Después, la cápsula debe abrirse o perforarse con agujas o cuchillas para permitir que parte de la corriente de aire de inspiración pase a través de la cápsula para arrastrar el polvo o para descargar el polvo de la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, la cápsula vaciada debe retirarse del inhalador de nuevo. En la mayoría de los casos, es necesario desmontar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, lo que es una operación que puede ser difícil y molesta para algunos pacientes. Otras desventajas relacionadas con el uso de las cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son (a) protección deficiente contra la captación de humedad del aire ambiental, (b) problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas han sido previamente expuestas a una humedad relativa extrema, lo que provoca fragmentación o formación de abolladuras, y (c) posible inhalación de fragmentos de las cápsulas. Además, para numerosos inhaladores de cápsulas, se ha descrito la expulsión incompleta (por ejemplo Nielsen y cols., 1997).

Algunos inhaladores de cápsula tienen un depósito del que pueden transferirse cápsulas individuales a una cámara de recepción, en la que tiene lugar la perforación y vaciado como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsula tienen carruseles giratorios con cámaras de cápsula que pueden alinearse con el conducto de aire durante la descarga de dosis (por ejemplo, documentos WO91/02558 y GB 2242134). dichos inhaladores comprenden el tipo de inhaladores de dosis unitarias múltiples con inhaladores de blíster, que tienen un número limitado de dosis unitarias suministradas en un disco o en una tira.

Los inhaladores de blíster proporcionan al medicamento mejor protección contra la humedad que los inhaladores de cápsula. El acceso al polvo se consigue perforando la cubierta, así como la lámina del blíster, o despegando la lámina de la cubierta. Cuando se usa una tira blíster en lugar de un disco, puede aumentarse el número de dosis, pero resulta incomodo para el paciente reemplazar la tira vacía. Por lo tanto, dichos dispositivos son con frecuencia desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica utilizada para transportar la tira y abrir las cavidades del blíster.

Los inhaladores dosis múltiples no contienen cantidades previamente medidas de la formulación de polvo. Estos consisten en un contenedor relativamente grande y un principio de medida de dosis que debe ser accionado por el paciente. El contenedor porta múltiples dosis que se aíslan individualmente del resto del polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medición de la dosis, incluyendo membranas rotatorias (por ejemplo, el documento EP0069715) o discos (por ejemplo, los documentos GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros rotatorios (por ejemplo, los documentos EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y conos truncados rotatorios (por ejemplo, el documento WO 92/00771), disponiendo todos ellos de cavidades que tienen que llenarse con polvo desde el contenedor. Otros dispositivos dosis múltiples tienen placas correderas de medida (por ejemplo, los documentos US 5201308 y WO 97/00703) o émbolos de medida con una cavidad local o circunferencial para desplazar un cierto volumen de polvo desde el contenedor a una cámara de entrega o a un conducto de aire, por ejemplo, los documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928.

La medida reproducible de dosis es uno de los problemas principales para los dispositivos de inhalación multidosis.

La formulación de polvo tiene que presentar unas propiedades de flujo buenas y estables, debido a que el llenado de las copas o cavidades de medida de dosis está basado fundamentalmente en la influencia de la fuerza de la gravedad.

Para la recarga de inhaladores de dosis única y de dosis unitaria múltiple, la exactitud en la medida de la dosis y la reproducibilidad se pueden garantizar por el fabricante. Por otro lado, los inhaladores de dosis múltiples pueden contener un número mucho mayor de dosis, mientras que el número de actuaciones para el llenado de una dosis es por lo general menor.

## ES 2 329 639 B1

Debido a que la corriente de aire de inspiración en los dispositivos de dosis múltiples está con frecuencia dirigida a través de la cavidad de medida de la dosis y, debido a que los sistemas de medida de dosis sólidos y rígidos de los inhaladores de dosis múltiples no se pueden agitar por esta corriente de aire de inspiración, la masa de polvo es arrastrada simplemente de la cavidad y se obtiene poca desaglomeración durante la descarga.

Por consiguiente, son necesarios medios de disgregación separada. No obstante, en la práctica, éstos no forman parte siempre del diseño del inhalador. Debido al alto número de dosis en los dispositivos de dosis múltiples, se debe minimizar la adhesión de polvo sobre las paredes internas de los conductos de aire y de los medios de desaglomeración y/o debe ser posible la limpieza regular de estas partes sin afectar a las dosis restantes en el dispositivo. Algunos inhaladores de dosis múltiples tienen recipientes de fármaco desechables que se pueden reemplazar después de que se ha tomado el número prescrito de dosis (por ejemplo, el documento WO 97/000703). Para dichos inhaladores de dosis múltiples semipermanentes con recipientes de fármaco desechables, los requisitos para evitar la acumulación de fármaco son aún más estrictos.

Aparte de las aplicaciones mediante inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención se pueden administrar en aerosoles que funcionan mediante gases propulsores o mediante los denominados atomizadores, a través de los cuales se pueden pulverizar soluciones de sustancias farmacológicamente activas a alta presión de modo que se produce una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos atomizadores es que se puede evitar totalmente el uso de gases propulsores.

Se describen dichos atomizadores, por ejemplo, en la solicitud de patente PCT n°. WO 91/14468 y la solicitud de patente internacional No. WO 97/12687, haciéndose aquí referencia a los contenidos de las mismas.

Las composiciones en pulverizador para suministro tópico al pulmón por inhalación se pueden formular, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles suministrados desde envases a presión, tales como un inhalador de dosis medida, utilizando un propulsor licuado adecuado. Las composiciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una solución y por lo general contienen el(los) ingrediente(s) activo(s) y un propulsor adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, en particular hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, en especial 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. También se puede utilizar como propulsor dióxido de carbono u otro gas adecuado. La composición de aerosol puede estar exenta de excipientes o puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico o lecitina y codisolventes tales como etanol. Las formulaciones a presión estarán contenidas por lo general en un recipiente (por ejemplo, un recipiente de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo una válvula de medida) y acoplado a un pulsador dotado de una boquilla.

Los medicamentos para administración por inhalación tienen de forma deseable un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para inhalación en el sistema bronquial varía normalmente de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 2 a 5  $\mu\text{m}$ . Por lo general, las partículas con un tamaño superior a 20  $\mu\text{m}$  son demasiado grandes cuando se inhalan para llegar a las vías respiratorias pequeñas. Para conseguir estos tamaños de partícula, se puede reducir el tamaño de las partículas del ingrediente activo producido por medios convencionales, por ejemplo, por micronización. La fracción deseada se puede separar por clasificación con aire o tamizado. Preferiblemente, las partículas serán cristalinas.

Conseguir una alta reproducibilidad de dosis con polvos micronizados es difícil debido a su pobre fluidez y la extrema tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficacia de las composiciones de polvo seco, las partículas serán grandes mientras están en el inhalador, pero pequeñas cuando se descargan al tracto respiratorio. Por tanto, se emplea por lo general un excipiente tal como lactosa o glucosa. El tamaño de partícula del excipiente normalmente será mucho mayor que el del medicamento inhalado en de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, estará presente típicamente en forma de lactosa molida, preferiblemente alfa lactosa monohidratada cristalina.

Las composiciones de aerosol a presión se llenarán por lo general en recipientes acoplados a una válvula, en especial una válvula de medida. Los recipientes pueden recubrirse opcionalmente con un material plástico, por ejemplo, un polímero de fluorocarbono como se describe en el documento W096/32150. Los recipientes se acoplarán con un pulsador adaptado para suministro bucal.

Las composiciones típicas para suministro nasal incluyen las mencionadas anteriormente para inhalación e incluyen además composiciones sin presión en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua, opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad, que se pueden administrar por bombeo nasal.

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, ungüento, loción o pasta, o están en forma de un emplastro, parche o membrana medicado.

Preferiblemente, la composición está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, un comprimido, cápsula o dosis de aerosol medida, de modo que el paciente puede administrar una única dosis.

## ES 2 329 639 B1

La cantidad de cada ingrediente activo que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará naturalmente con el ingrediente activo particular, la vía de administración, el sujeto bajo tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se esté tratando.

5 Las dosis eficaces están, normalmente, en el intervalo de 2-2000 mg de ingrediente activo al día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos al día. Los ingredientes activos se administran preferiblemente una o dos veces al día.

10 Cada unidad de dosificación puede contener, por ejemplo, de 0,1 mg a 1000 mg y, preferiblemente, de 1 mg a 100 mg de un derivado de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Cuando se utilizan combinaciones de principios activos, se contempla que todos los agentes activos se administren al mismo tiempo o muy cercanos en el tiempo. Como alternativa, se pueden tomar uno o dos ingredientes activos por la mañana y el(los) otro(s) a lo largo del día. O en otro escenario, se pueden tomar uno o dos ingredientes activos dos veces al día y el(los) otro(s) una vez al día, al mismo tiempo que uno de los que se dosifican dos veces al día o por separado. Preferiblemente, se tomarán juntos al mismo tiempo al menos dos y, más preferiblemente, todos los ingredientes activos. Preferiblemente, se administrarán en forma de mezcla al menos dos y, más preferiblemente, todos los ingredientes activos.

20 Las composiciones de sustancia activa según la invención se administran preferiblemente en forma de composiciones para inhalación suministradas con la ayuda de inhaladores, especialmente inhaladores de polvo seco, sin embargo, es posible cualquier otra forma o aplicación parenteral u oral. Aquí, la aplicación de composiciones inhaladas constituye la realización de la forma de aplicación preferida, especialmente en la terapia de enfermedades pulmonares obstructivas o para el tratamiento de asma.

Las síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios para uso en la misma se ilustran mediante los siguientes ejemplos (1 a 96) incluyendo los ejemplos de preparación (preparaciones 1-56), que no limitan el ámbito de la invención en modo alguno.

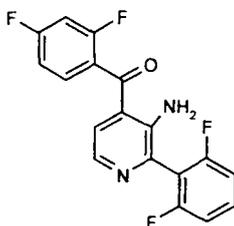
30 Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN de <sup>1</sup>H) se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300. Los puntos de fusión se registraron utilizando un aparato Büchi B-540. Las separaciones cromatográficas se obtuvieron utilizando un sistema Waters 2795 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 100 mm, 3,5 mm). Como detectores se utilizaron un espectrómetro de masas Micromass ZMD que utiliza ionización ES y un detector de fila de diodos Waters 996. La fase móvil fue ácido fórmico (0,46 ml), amoníaco (0,115 ml) y agua (1000 ml) (A) y ácido fórmico (0,4 ml), amoníaco (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B): inicialmente de 0% a 95% de B en 20 min, y después 4 min con 95% de B. El tiempo de reequilibrado entre dos inyecciones fue de 5 min. El caudal fue de 0,4 ml/min. El volumen de inyección fue de 5 µl. Los cromatogramas de fila de diodos se procesaron a 210 nm.

40

### Preparaciones

#### Preparación 1

45



50

55

*3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)piridin-4-il]-(2,4-difluorofenil)metanona*

a) *2,2-Dimetil-N-piridin-3-ilpropanamida*

60 Se añadió cuidadosamente cloruro de pivaloilo (7,92 ml, 64,4 mmol) en 16 ml de diclorometano a una solución enfriada con hielo de 3-aminopiridina (6 g, 63,8 mmol) y trietilamina (9,72 ml, 70,2 mmol) en 124 ml de diclorometano en atmósfera de argón. Después de completar la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 18 horas. Se lavó la mezcla con agua, bicarbonato de sodio acuoso al 4%, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (85:15) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (8,5 g, 75%) en forma de un sólido blanco.

65

## ES 2 329 639 B1

### b) *N*-[4-[(2,4-Difluorofenil)(hidroxi)metil]piridin-3-il]-2,2-dimetil-propanamida

Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 56 ml, 140 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 1a (10 g, 56,2 mmol) en THF seco (140 ml) a -78°C en atmósfera de argón, y se agitó la mezcla resultante a esa temperatura durante 15 minutos y después a 0°C durante 3 horas. Después, se enfrió la mezcla de reacción a -78°C y se añadió cuidadosamente 2,4-difluorobenzaldehído (11,9 g, 84 mmol) en 14 ml de tetrahidrofurano. Después de 15 minutos, se retiró el baño de refrigeración y se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Posteriormente, se vertió la mezcla en agua (600 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se lavó la solución orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando n-hexano/acetato de etilo (1:4 a 100% de acetato de etilo) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (9,5 g, 53%) en forma de un sólido blanco.

### c) *N*-[4-(2,4-Difluorobenzoil)piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida

Se disolvió el compuesto del título de la preparación 1b (20,1 g, 62,81 mmol) en cloroformo (550 ml) y se añadieron en porciones óxido de manganeso (IV) activado (54,8 g, 628,1 mmol) durante un periodo de 1 hora. Se agitó después la suspensión a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite®, se lavó la torta de filtrado con más cloroformo y se evaporaron el filtrado y los lavados combinados, proporcionando el compuesto del título (19,9 g, 99%) en forma de un sólido.

### d) (3-Aminopiridin-4-il)-(2,4-difluorofenil)metanona

Se trató una solución del compuesto del título de la preparación 1c (19,9 g, 62,7 mmol) en 190 ml de etanol con HCl acuoso 5 N (550 ml) y se calentó a 98°C durante 7 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en agua con hielo y se ajustó el pH a 9-10 con amoníaco acuoso concentrado. Se extrajo la solución con acetato de etilo (4 x 200 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (12,2 g, 83%) en forma de un sólido amarillento.

### e) (3-Amino-1-oxidopiridin-4-il)-(2,4-difluorofenil)metanona

Se añadió en porciones ácido *meta*-cloroperbenzoico (77%) (17,9 g, 79,82 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 1d (12,2 g, 52,07 mmol) en diclorometano (290 ml) a 0°C, y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadió más diclorometano (2 l) y se lavó la solución con bicarbonato de sodio acuoso al 4% (4 x 200 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, proporcionando un residuo que se trituró en una mezcla de hexano y acetato de etilo (9:1) y se filtró, proporcionando el compuesto del título (9,4 g, 72%) en forma de un sólido amarillo brillante.

### f) (3-Amino-2-bromopiridin-4-il)-(2,4-difluorofenil)metanona

Se disolvió el compuesto del título de la preparación 1e (9,4 g, 37,6 mmol) en 350 ml de diclorometano seco y se añadió en porciones oxibromuro de fósforo (31,3 g, 109,2 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 3 horas. Se enfrió la reacción, se vertió en agua con hielo y se ajustó el pH a 10-11 con amoníaco acuoso concentrado. Se extrajo la solución con acetato de etilo (2 x 500 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando n-hexano/acetato de etilo (4:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (6,85 g, 58%) en forma de un sólido amarillo brillante.

<sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 6,75 (s a, 2H), 6,88-7,09 (m, 2H), 7,12 (dd, J=2 y 4 Hz, 1H), 7,45-7,56 (m, 1H), 7,70 (d, J=6 Hz, 1H).

### g) [3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)piridin-4-il]-(2,4-difluorofenil)metanona

Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,56 ml) a una solución de 1,3-difluorobenceno (146 mg, 1,28 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml) a -78°C en atmósfera de argón y se agitó la mezcla resultante a esa temperatura durante 30 minutos. Después, se calentó la mezcla de reacción a -50°C y se añadió cuidadosamente ZnCl<sub>2</sub> (0,5 M en THF, 2,8 ml). Después de 20 minutos, se añadieron secuencialmente el compuesto del título de la preparación 1f (200 mg, 0,64 mmol, en 1,5 ml de THF) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (66 mg, 0,06 mmol). Se sometió después la mezcla a tres ciclos de vacío-argón y se calentó en primer lugar a temperatura ambiente durante 15 minutos y después a 40°C durante 48 horas. Después de este tiempo, se enfrió la reacción y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el material bruto resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo (8:2 a 7:3) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (150 mg, 68%) en forma de un sólido amarillo.

## ES 2 329 639 B1

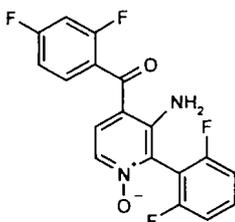
EMBR (m/z): 347 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 15 min.

5 <sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 6,20 (s a, 2H), 6,93-7,14 (m, 4H), 7,22 (dd, J=5,4 y 3,1 Hz, 1H), 7,39-7,59 (m, 2H), 8,08 (d, J=5,5 Hz, 1H).

### Preparación 2

10



15

20

*[3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)-1-oxidopiridin-4-il]-(2,4-difluorofenil)-metanona*

25

Se añadió en porciones ácido meta-cloroperbenzoico (77%) (482 mg, 2,16 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 1g (500 mg, 1,44 mmol) en diclorometano (5,3 ml) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadió más diclorometano (50 ml) y se lavó la solución con bicarbonato de sodio acuoso al 4% (3 x 30 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (1:4) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (380 mg, 73%) en forma de un sólido amarillo.

30

EMBR (m/z): 363 (M+1)<sup>+</sup>.

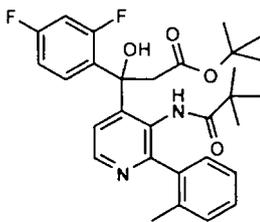
Tiempo de retención: 13 min.

35

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 6,49 (s a, 2H), 6,92-7,17 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 7,46-7,60 (m, 2H), 7,67 (d, J=7,1 Hz, 1H).

### Preparación 3

40



45

50

*3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2-metilfenil]-4-il}propanoato de terc-butilo*

a) *[3-Amino-2-(2-metilfenil)piridin-4-il]-(2,4-difluorofenil)metanona*

55

Se cargaron en un tubo Schlenk el compuesto de la preparación 1f (700 mg, 2,23 mmol), ácido 2-metilfenilborónico (456 mg, 3,39 mmol), carbonato de cesio (solución acuosa 2 M, 3,35 ml, 6,7 mmol) y dioxano (18 ml). Se sometió la mezcla a tres ciclos de vacío-argón, después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (127 mg, 0,15 mmol) y se purgó la mezcla del mismo modo. Se agitó la reacción a 80°C en atmósfera de argón durante 17 h. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción fría, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se lavó la solución orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (5:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (656 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo.

60

EMBR (m/z): 325 (M+1)<sup>+</sup>.

65

Tiempo de retención: 16 min.

## ES 2 329 639 B1

$^1\text{H-RMN } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,21 (s, 3H), 6,17 (s a, 2H), 6,91-7,09 (m, 2H), 7,13 (dd,  $J=5,1$  y  $2,7$  Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 4H), 7,48-7,59 (m, 1H), 8,00 (d,  $J=5,1$  Hz, 1H).

5 b) 2,2-Dimetil-*N*-[2-(2-metilfenil)-4-(2,4-difluorobenzoil)piridin-3-il]-propanamida

Se añadió cuidadosamente cloruro de pivaloflo (1,75 ml, 14,18 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 3a (2,3 g, 7,09 mmol) y diisopropiletilamina (2,6 ml, 14,89 mmol) en dioxano (26 ml) en atmósfera de argón. Después de completar la adición, se agitó la mezcla de reacción en un reactor sellado a  $110^\circ\text{C}$  durante 6  
10 horas. Se permitió enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 4%, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (3:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (2,62 g, 89%) en forma de un sólido amarillo.

15 EMBR (m/z): 409 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-RMN } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,79 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,15 (s a, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,32-7,42 (m, 4H), 7,90-7,98 (m, 1H), 8,65 (d,  $J=6$  Hz, 1H).

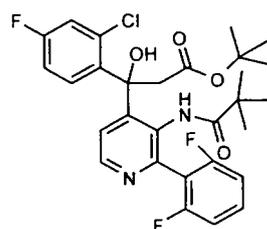
20 c) 3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-3-[3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2-metilfenil]-4-il]propanoato de *terc*-butilo

Se añadió gota a gota n-BuLi (1,6 M en hexanos, 15,9 ml) a una solución de diisopropilamina (3,62 ml, 25,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  en atmósfera de argón, y se agitó la mezcla resultante a esa temperatura durante 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos y se enfrió de nuevo a  $-78^\circ\text{C}$ . Después, se añadió cuidadosamente acetato de *terc*-butilo (3,42 ml, 25,4 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano seco y se agitó la mezcla de reacción a  $-78^\circ\text{C}$  durante 15 minutos. Se añadió gota a gota el compuesto del título de la preparación 3b (2,62 g, 6,35 mmol en 20 ml de tetrahidrofurano) y se agitó la reacción durante una noche, permitiéndola alcanzar lentamente la temperatura ambiente. Después de este período de tiempo, se evaporó el disolvente, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (3,77 g, 98%) en forma de un aceite amarronado.

35 EMBR (m/z): 525 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-RMN } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,72 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 3,29-3,36 (m, 2H), 6,31 (s a, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,10-7,23 (m, 4H), 7,52 (m, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,55 (d,  $J=6$  Hz, 1H).

40 Preparación 4



55 3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-3-[3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-difluorofenil]-4-il]propanoato de *terc*-butilo

a) *N*-[4-[(2-Cloro-4-fluorofenil)(hidroxi)metil]piridin-3-il]-2,2-dimetil-propanamida

Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 56,2 ml, 140,5 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 1a (10 g, 56,2 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA) (20,9 ml, 140,5 mmol) en dietiléter (338 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  en atmósfera de argón, y se agitó la mezcla resultante a esa temperatura durante 15 minutos, y después a  $-10^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Después, se enfrió la mezcla de reacción a  $-78^\circ\text{C}$  y se añadió cuidadosamente 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (20 g, 140,5 mmol) en 34 ml de tetrahidrofurano seco. Después de 15 minutos, se retiró el baño de refrigeración y se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua (100 ml) al matraz y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml), se lavó la solución orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando diclorometano/acetato de etilo (7:3) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (6,15 g, 33%) en forma de un sólido.

## ES 2 329 639 B1

### b) *N*-[4-(2-Cloro-4-fluorobenzoil)piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida

Obtenida en forma de un sólido amarillito (99%) a partir del compuesto del título de la preparación 4a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1c.

### c) (3-Aminopiridin-4-il)-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (92%) a partir del compuesto del título de la preparación 4b siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1d.

### d) (3-Amino-1-oxidopiridin-4-il)-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (83%) a partir del compuesto del título de la preparación 4c siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1e.

### e) (3-Amino-2-bromopiridin-4-il)-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (46%) a partir del compuesto del título de la preparación 4d siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1f.

$^1\text{H-RMN } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,88 (s a, 2H), 6,96 (d, J=6 Hz, 1H), 7,08-7,17 (m, 1H), 7,23 (dd, J=2 y 8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=6 y 10 Hz, 1H), 7,65 (d, J=6 Hz, 1H).

### f) [3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)piridin-4-il]-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo (93%) a partir del compuesto del título de la preparación 4e y 1,3-difluorobenceno siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1g.

$^1\text{H-RMN } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,32 (s a, 2H), 7,03-7,18 (m, 4H), 7,27 (dd, J=2 y 8 Hz, 1H), 7,36-7,55 (m, 2H), 8,03 (d, J=6 Hz, 1H).

### g) 2,2-Dimetil-*N*-[2-(2,6-difluorofenil)-4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)piridin-3-il]propanamida

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (87%) a partir del compuesto del título de la preparación 4f siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3b.

EMBR (m/z): 447, 449 (M+1)<sup>+</sup>.

$^1\text{H-RMN } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,97 (s, 9H), 7,01-7,13 (m, 3H), 7,23 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,34 (d, J=6 Hz, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,67 (dd, J=6 y 9 Hz, 1H), 8,16 (s a, 1H), 8,72 (d, J=6 Hz, 1H).

### h) 3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-difluorofenil]-4-il}propanoato de *terc*-butilo

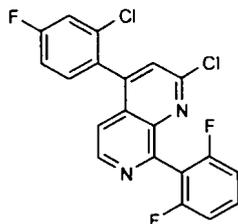
Obtenido en forma de un sólido blanco (93%) a partir del compuesto del título de la preparación 4g siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3c.

EMBR (m/z): 563, 565 (M+1)<sup>+</sup>.

$^1\text{H-RMN } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,71 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 3,21-3,37 (m, 2H), 6,30 (s a, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,58 (d, J=6 Hz, 1H).

## ES 2 329 639 B1

### Preparación 5



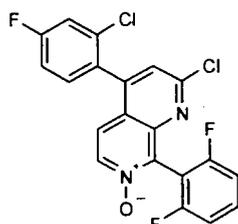
#### 2-Cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridina

Se suspendió el compuesto del título del ejemplo 7 (152 mg, 0,37 mmol) en oxiclورو de fósforo (1,60 ml) y se agitó la mezcla a 110°C durante 19 horas. Posteriormente, se vertió la mezcla de reacción enfriada en una mezcla de acetato de etilo-hielo y se alcalinizó a pH 7-8 con carbonato de potasio acuoso saturado. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto del título (140 mg, 91%) en forma de un sólido beis.

EMBR (m/z): 405, 407, 409 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 7,05-7,12 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,42-7,50 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,72 (d, J=6 Hz, 1H).

### Preparación 6

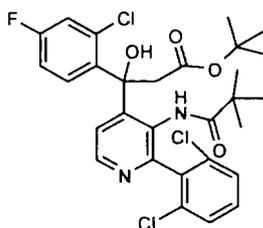


#### 7-Óxido de 2-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridina

Obtenido en forma de un sólido marrón claro (26%) a partir del compuesto del título del ejemplo 8 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 5.

EMBR (m/z): 421, 423, 425 (M+1)<sup>+</sup>.

### Preparación 7



3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-diclorofenil]-4-il}propanoato de terc-butilo

a) [3-Amino-2-(2,6-diclorofenil)piridin-4-il]-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona

Se cargaron en un tubo Schlenk el compuesto de la preparación 4e (7,33 g, 22,24 mmol), ácido 2,6-diclorofenilborónico (8,6 g, 45,07 mmol), fosfato de potasio (14,2 g, 66,9 mmol) y tolueno (140 ml). Se sometió la mezcla a tres ciclos de vacío-argón, después se añadieron 2-(diciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1-1'-bifenilo (S-PHOS) (0,92

## ES 2 329 639 B1

g, 2,24 mmol) y tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (1,24 g, 1,35 mmol) y se purgó la mezcla del mismo modo. Se agitó la reacción a 110°C en atmósfera de argón durante 3 días. Posteriormente, se filtró la mezcla de reacción fría a través de Celite® y se lavó con más tolueno (60 ml). Se purificó directamente el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/dietiléter (9:1 a 2:8) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (3,01 g, 34%) en forma de un sólido amarillo.

EMBR (m/z): 395, 397, 399, 401 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMNδ (CDCl<sub>3</sub>): 6,16 (s a, 2H), 7,07 (d, J=6 Hz, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 2H), 8,04 (d, J=6 Hz, 1H).

### b) 2,2-Dimetil-N-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)piridin-3-il]-propanamida

Obtenida en forma de un sólido marrón claro (73%) a partir del compuesto del título de la preparación 7a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3b.

EMBR (m/z): 479, 481, 483, 485 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,85 (s, 9H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,17 (d, J=9 Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,46-7,50 (m, 3H), 7,71-7,76 (m, 1H), 8,74 (d, J=6 Hz, 1H).

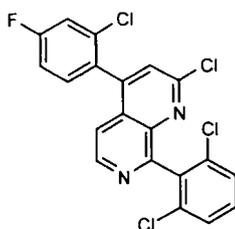
### c) 3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-3-[3-[(2,2-dimetilpropanoil)-amino]-2-[2,6-diclorofenil]-4-il]propanoato de terc-butilo

Obtenido en forma de un sólido amarronado (99%) a partir del compuesto del título de la preparación 7b siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3c.

EMBR (m/z): 595, 597, 599, 601 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,70 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 3,20 (d, J=15 Hz, 1H), 3,39 (d, J=15 Hz, 1H), 6,29 (s a, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,30 (d, J=9 Hz, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 2H), 8,63 (d, J=6 Hz, 1H).

## Preparación 8



### 2-Cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridina

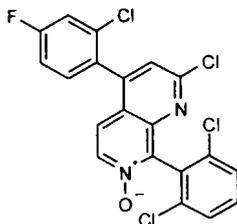
Obtenida en forma de un sólido blanco (80%) a partir del compuesto del título del ejemplo 11 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 5.

EMBR (m/z): 437, 439, 441, 443 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 7,20-7,25 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,47-7,52 (m, 3H), 8,73 (d, J=6 Hz, 1H).

## ES 2 329 639 B1

### Preparación 9



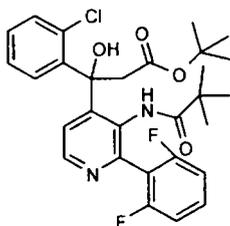
### 7-Óxido de 2-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridina

Obtenida en forma de un sólido marrón claro (67%) a partir del compuesto del título del ejemplo 12 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 5.

EMBR (m/z): 453, 455, 457, 459 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 7,20-7,24 (m, 1H), 7,35-7,48 (m, 5H), 7,50-7,55 (m 2H), 8,30 (d, J=6 Hz, 1H).

### Preparación 10



### 3-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-3-[3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-difluorofenil]-4-il]propanoato de *terc*-butilo

#### a) *N*-[4-[(2-Clorofenil)(hidroxi)metil]piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida

Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 30 ml, 75 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 1a (5 g, 28,3 mmol) en tetrahidrofurano seco (70 ml) a -78°C en atmósfera de argón, y se agitó la mezcla resultante a esa temperatura durante 15 minutos y después a 0°C durante 3 horas. Después, se enfrió la mezcla de reacción a -78°C y se añadió cuidadosamente 2-clorobenzaldehído (4,93 g, 43,4 mmol) en 7 ml de tetrahidrofurano. Después de 15 minutos, se retiró el baño de refrigeración y se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Posteriormente, se vertió la mezcla en agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se lavó la solución orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando n-hexano/acetato de etilo (1:4) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (2,98 g, 33%) en forma de un sólido blanco.

#### b) *N*-[4-(2-Clorobenzoil)piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida

Obtenida en forma de un sólido amarillo (97%) a partir del compuesto del título de la preparación 10a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1c.

#### c) (3-Aminopiridin-4-il)-(2-clorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (95%) a partir del compuesto del título de la preparación 10b siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1d.

#### d) (3-Amino-1-oxidopiridin-4-il)-(2-clorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (88%) a partir del compuesto del título de la preparación 10c siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1e.

## ES 2 329 639 B1

### e) (3-Amino-2-bromopiridin-4-il)-(2-clorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (57%) a partir del compuesto del título de la preparación 10d siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1f.

$^1\text{H-RMN } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,90 (s a, 2H), 6,98 (d, J=6 Hz, 1H), 7,29-7,49 (m, 4H), 7,64 (d, J=6 Hz, 1H).

### f) [3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)piridin-4-il]-(2-clorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo (46%) a partir del compuesto del título de la preparación 10e y 1,3-difluorobenceno siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1g.

EMBR (m/z): 345-347 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 15 min.

$^1\text{H-RMN } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,34 (s a, 2H), 7,05-7,13 (m, 3H), 7,38-7,51 (m, 5H), 8,03 (d, J=6 Hz, 1H).

### g) 2,2-Dimetil-N-[2-(2,6-difluorofenil)-4-(2-clorobenzoil)piridin-3-il]-propanamida

Obtenida en forma de un sólido naranja (99%) a partir del compuesto del título de la preparación 10f siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3b.

EMBR (m/z): 429, 431 (M+1)<sup>+</sup>.

$^1\text{H-RMN } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,97 (s, 9H), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 3H), 7,47-7,49 (m, 2H), 7,59 (d, J=6 Hz, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,71 (d, J=6 Hz, 1H).

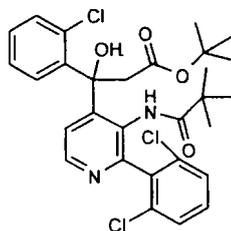
### h) 3-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-3-[3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-difluorofenil]-4-il]propanoato de terc-butilo

Obtenido en forma de un sólido beis (93%) a partir del compuesto del título de la preparación 10g siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3c.

EMBR (m/z): 545, 547 (M+1)<sup>+</sup>.

$^1\text{H-RMN } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,68 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 3,26-3,39 (m, 2H), 6,27 (s a, 1H), 6,86 (t, J=9 Hz, 1H), 6,95 (t, J=9 Hz, 1H), 7,20-7,33 (m, 4H), 7,52-7,55 (m, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,57 (d, J=6 Hz, 1H).

## Preparación 11



### 3-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-3-[3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-diclorofenil]-4-il]propanoato de terc-butilo

#### a) [3-Amino-2-(2,6-diclorofenil)piridin-4-il]-(2-clorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo (46%) a partir del compuesto del título de la preparación 10e y ácido 2,6-diclorofenilborónico siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 7a.

EMBR (m/z): 377, 379, 381, 383 (M+1)<sup>+</sup>.

$^1\text{H-RMN } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,18 (s a, 2H), 7,09 (d, J=4 Hz, 1H), 7,34-7,43 (m, 3H), 7,47-7,53 (m, 4H), 8,03 (d, J=4 Hz, 1H).

## ES 2 329 639 B1

b) 2,2-Dimetil-N-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(2-clorobenzoil)piridin-3-il]-propanamida

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (97%) a partir del compuesto del título de la preparación 11a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3b.

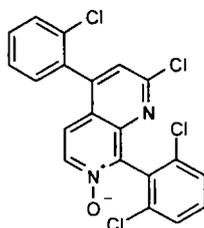
EMBR (m/z): 461, 463, 465, 467 (M+1)<sup>+</sup>.

c) 3-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-diclorofenil]-4-il}propanoato de *terc-butilo*

Obtenido en forma de un sólido blanco (99%) a partir del compuesto del título de la preparación 11b siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3c.

EMBR (m/z): 577, 579, 581, 583 (M+1)<sup>+</sup>.

### Preparación 12



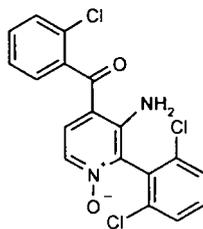
7-Óxido de 2-cloro-4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridina

Obtenida en forma de un sólido amarillo (67%) a partir del compuesto del título del ejemplo 18 siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 5.

EMBR (m/z): 435, 437, 439, 441 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 7,36-7,41 (m, 3H), 7,44-7,57 (m, 5H), 7,58-7,64 (m, 1H), 8,28 (d, J=6 Hz, 1H).

### Preparación 13



[3-Amino-2-(2,6-diclorofenil)-1-oxidopiridin-4-il]-(2-clorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo (61%) a partir del compuesto del título de la preparación 11a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2a.

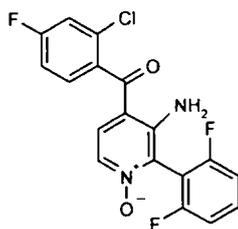
EMBR (m/z): 393, 395, 397, 399 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 6,42 (s a, 2H), 7,13 (d, J=6 Hz, 1H), 7,40-7,57 (m, 7H), 7,61 (d, J=6 Hz, 1H).

## ES 2 329 639 B1

### Preparación 14

5



10

#### *[3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)-1-oxidopiridin-4-il]-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona*

15

Obtenida en forma de un sólido amarillo (98%) a partir del compuesto del título de la preparación 4f siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2a.

EMBR (m/z): 379 (M+1)<sup>+</sup>.

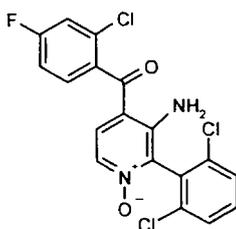
20

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 6,56 (s a, 2H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,27 (dd, J=2 y 8 Hz, 1H), 7,36-7,44 (m, 1H), 7,49-7,61 (m, 1H), 7,65 (d, J=8 Hz, 1H).

25

### Preparación 15

30



35

#### *[3-Amino-2-(2,6-diclorofenil)-1-oxidopiridin-4-il]-(2-cloro-4-fluorofenil)-metanona*

40

Obtenida en forma de un sólido amarillo (76%) a partir del compuesto del título de la preparación 7a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2a.

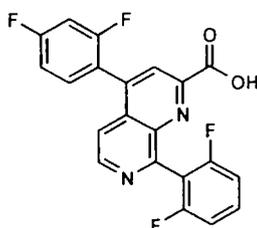
<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 6,40 (s a, 2H), 7,12 (d, J=8 Hz, 1H), 7,11-7,20 (m, 1H), 7,26 (dd, J=2 y 8 Hz, 1H), 7,39-7,57 (m, 4H), 7,63 (d, J=8 Hz, 1H).

45

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

50



55

60

#### *Ácido 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico*

65

Se añadió ácido sulfúrico al 98% (0,053 ml, 1 mmol) a una suspensión del compuesto del título como se describe en la preparación 1g (87 mg, 0,25 mmol), sulfato de magnesio anhidro (180 mg) y ácido pirúvico (66 mg, 0,75 mmol) en 2,5 ml de tolueno, y se agitó vigorosamente la mezcla en un baño de aceite precalentado a 115°C. Después de 60 minutos, se enfrió la reacción y se decantó el disolvente. Se disolvió el residuo en acetonitrilo y se filtró a través de vidrio sinterizado para eliminar la mayoría de las sales inorgánicas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el material aceitoso mediante cromatografía en columna (gel de sílice C-18 de Waters<sup>®</sup>, fase inversa

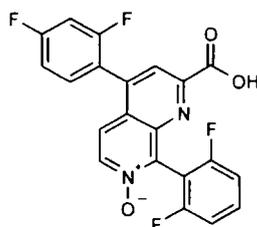
## ES 2 329 639 B1

de agua/acetonitrilo como eluyente [tamponado con 0,1% v/v de formiato de amoniac, pH=3] de 0% a 70%). Se evaporó el acetonitrilo de las fracciones apropiadas, se filtró el sólido y se secó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (60 mg, 60% de rendimiento).

5 EMBR (m/z): 399 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 2

10



15

20

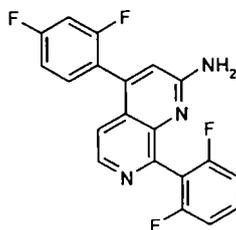
### 7-Óxido del ácido 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico

25 Obtenido en forma de un sólido blanquecino (55%) a partir del compuesto del título de la preparación 2 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 1.

EMBR (m/z): 415 (M+1)<sup>+</sup>.

### 30 Ejemplo 3

35



40

### 45 4-(2,4-Difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina

Se añadieron difenilfosforilazida (DPPA) (0,07 ml, 0,32 mmol) y trietilamina (0,045 ml, 0,32 mmol) a una suspensión del compuesto del título del ejemplo 1 (100 mg, 0,25 mmol) en *tert*-butanol (2,4 ml). Se calentó la mezcla a 100°C durante 75 minutos. Se evaporó el disolvente, se redisolvió la mezcla en HCl (4M en dioxano, 2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Posteriormente, se añadió bicarbonato de sodio acuoso al 4% (40 ml) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando 106 mg de un aceite amarillento. Se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna (sílice C-18 de Waters®, fase inversa de agua/(acetonitrilo/metanol 50:50) como eluyente [tamponado con 0,1% v/v de formiato de amonio] de 0% a 100%). Se evaporó el disolvente orgánico de las fracciones apropiadas y se alcalinizó la fase acuosa a pH 10 con hidróxido de amonio. Se extrajo éste con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (55 mg, 60%).

55

EMBR (m/z): 370 (M+1)<sup>+</sup>.

60

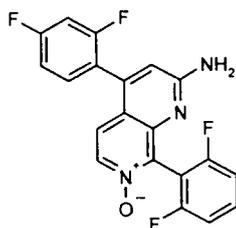
Tiempo de retención: 14 min.

<sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,97 (s a, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,67-7,74 (m, 1H), 8,34 (d, J=6 Hz, 1H).

65

## ES 2 329 639 B1

### Ejemplo 4



#### 7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina

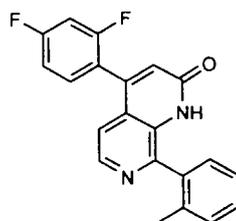
Obtenida en forma de un sólido marrón claro (44%) a partir del compuesto del título del ejemplo 2 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

EMBR (m/z): 386 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 12 min.

<sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,80 (s, 1H), 7,11 (s a, 2H), 7,27-7,41 (m, 4H), 7,56-7,74 (m, 3H), 8,10 (d, J=6 Hz, 1H).

### Ejemplo 5



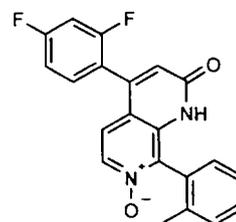
#### 4-(2,4-Difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

Se agitó vigorosamente una suspensión del compuesto del título de la preparación 3 (3,71 g, 6,35 mmol) en ácido clorhídrico acuoso 6 N (55 ml) a 110°C durante 16 horas. Después de este periodo de tiempo, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente en carbonato de sodio acuoso al 10% enfriado con hielo (200 ml). Se filtró el precipitado sólido, se lavó con agua fría y se secó, proporcionando el compuesto del título (1,94 g, 88%) en forma de un sólido blanquecino.

EMBR (m/z): 349 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 2,17 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 7,03-7,18 (m, 3H), 7,29-7,46 (m, 5H), 8,47 (s a, 1H), 8,48 (d, J=6 Hz, 1H).

### Ejemplo 6



#### 7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

Se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (77%) (1,37 g, 6,12 mmol) en porciones a una solución del compuesto del título del ejemplo 5 (1,40 g, 4,02 mmol) en diclorometano (22 ml) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadió más diclorometano (100 ml) y se lavó la solución con bicarbonato de sodio acuoso al 4% (4 x 30 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (1,40 g, 96%) en forma de un sólido amarillo.

## ES 2 329 639 B1

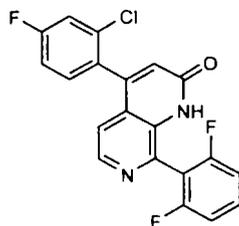
EMBR (m/z): 365 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 2,20 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 7,03-7,18 (m, 3H), 7,36-7,56 (m, 5H), 8,11 (d, J=6 Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H).

5

### Ejemplo 7

10



15

### 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

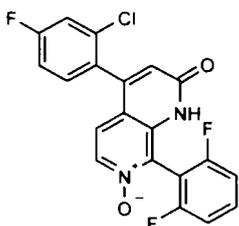
20 Obtenida en forma de un sólido blanquecino (38%) a partir del compuesto del título descrito en la preparación 4 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 5.

EMBR (m/z): 387, 389 (M+1)<sup>+</sup>.

25 <sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 6,76 (s, 1H), 7,07-7,27 (m, 4H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,51-7,61 (m, 1H), 8,49 (d, J=6 Hz, 1H), 8,69 (s a, 1H).

### Ejemplo 8

30



35

### 7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

Obtenido en forma de un sólido amarillo claro (88%) a partir del compuesto del título del ejemplo 7 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 6.

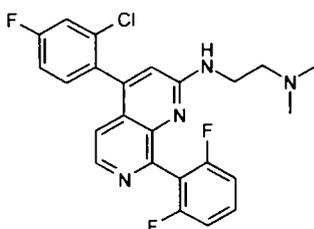
45 EMBR (m/z): 403, 405 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 6,56 (s, 1H), 7,04 (d, J=6 Hz, 1H), 7,15-7,23 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,59-7,70 (m, 1H), 8,08 (d, J=6 Hz, 1H), 8,38 (s a, 1H).

50

### Ejemplo 9

55



60

### N'-[4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-il]-N,N-dimetiletano-1,2-diamina

65 Se cargaron en un tubo Schlenk el compuesto del título de la preparación 5 (140 mg, 0,346 mmol), etoxietanol (3 ml), diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,72 mmol) y *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina (0,19 ml, 1,72 mmol). Se sometió la mezcla a tres ciclos de vacío-argón y se agitó la reacción a 80°C en atmósfera de argón durante 10 horas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción fría y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Se lavaron las fases orgánicas

## ES 2 329 639 B1

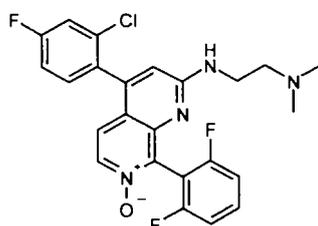
combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (sílice C-18 de Waters<sup>®</sup>, fase inversa de agua/(acetonitrilo/metanol 50:50) como eluyente [tamponado con 0,1% v/v de formiato de amonio] de 0% a 100%). Se evaporó el disolvente orgánico de las fracciones apropiadas y se alcalinizó la fase acuosa a pH 10 con hidróxido de amonio. Se extrajo éste con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (105 mg, 66%).

EMBR (m/z): 457, 459 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 11 min.

<sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 2,20 (s, 6H), 2,46 (t, J=6 Hz, 2H), 3,37 (t, J=6 Hz, 2H), 5,52 (s a, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,28-7,40 (m, 3H), 8,37 (d, J=6 Hz, 1H).

### Ejemplo 10



### *N'*-[4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxido-1,7-naftiridin-2-il]-*N,N*-dimetiletano-1,2-diamina

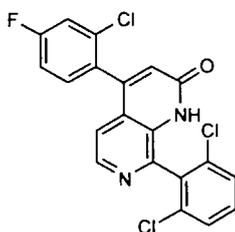
Obtenida en forma de un sólido marrón claro (12%) a partir del compuesto del título de la preparación 6 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 9.

EMBR (m/z): 473, 475 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 9 min.

<sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 2,20 (s, 6H), 2,44 (t, J=6 Hz, 2H), 3,31 (t, J=6 Hz, 2H), 5,69 (s a, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,01-7,17 (m, 4H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 1H), 8,03 (d, J=6 Hz, 1H).

### Ejemplo 11



### 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

Obtenida en forma de un sólido blanquecino (55%) a partir del compuesto del título de la preparación 7 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 5.

EMBR (m/z): 419, 421, 423, 425 (M+1)<sup>+</sup>.

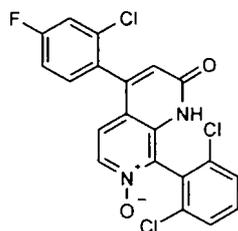
Tiempo de retención: 16 min.

<sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 6,78 (s, 1H), 7,10 (d, J=6 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,45-7,57 (m, 3H), 8,34 (s a, 1H), 8,50 (d, J=6 Hz, 1H).

## ES 2 329 639 B1

### Ejemplo 12

5



10

### 15 7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

Obtenido en forma de un sólido amarillo claro (49%) a partir del compuesto del título del ejemplo 11 siguiendo el protocolo experimental descrito en el ejemplo 6.

20

EMBR (m/z): 435, 437, 439, 441 (M+1)<sup>+</sup>.

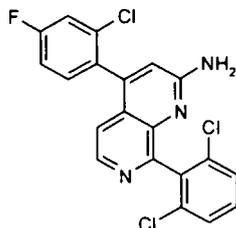
Tiempo de retención: 13 min.

25

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 6,55 (s, 1H), 7,06 (d, J=6 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 2H), 7,51-7,60 (m, 3H), 8,09 (d, J=6 Hz, 1H), 8,29 (s a, 1H).

### Ejemplo 13

30



35

40

### 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina

45

Se cargó en un tubo Schlenk el compuesto descrito en la preparación 8 (168 mg, 0,383 mmol), 1,1-difenilmetanimina (0,09 ml, 0,537 mmol), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP racémico) (25 mg, 0,039 mmol), carbonato de cesio (251 mg, 0,77 mmol) y tolueno (2,5 ml). Se sometió la mezcla a tres ciclos de vacío-argón, después se añadió acetato de paladio (II) (5 mg, 0,023 mmol) y se purgó la mezcla del mismo modo. Se agitó la reacción a 100°C en atmósfera de argón durante 16 horas. Posteriormente, se filtró la mezcla de reacción fría a través de Celite® y se lavó la torta de filtrado con acetato de etilo (20 ml). Se eliminó el disolvente a presión reducida y se redisolvió el residuo en tetrahidrofurano (4 ml). Después, se añadió HCl acuoso 2 N (1 ml) y se agitó vigorosamente la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se ajustó el pH a 10 con NaOH acuoso 2 N y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x20 ml). Se evaporó el disolvente y se purificó directamente el material bruto mediante cromatografía en columna (diclorometano/etanol/hidróxido de amonio 200:8:1). Se evaporaron las fracciones apropiadas a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (71 mg, 44%).

55

EMBR (m/z): 418, 420, 422, 424 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 16 min.

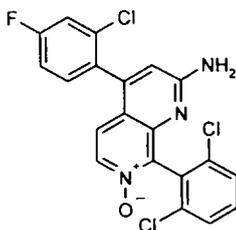
60

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 4,89 (s a, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,44-7,47 (m, 2H), 8,43 (d, J=6 Hz, 1H).

65

## ES 2 329 639 B1

### Ejemplo 14



### 7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina

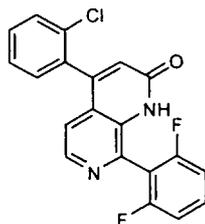
Obtenida en forma de un sólido amarillento (45%) a partir del compuesto del título de la preparación 9 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 13.

EMBR (m/z): 434, 436, 438, 440 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 13 min.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 5,01 (s a, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,46-7,49 (m, 2H), 8,06 (d, J=6 Hz, 1H).

### Ejemplo 15



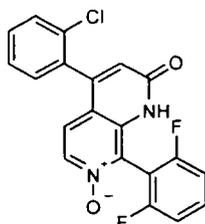
### 4-(2-Clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

Obtenida en forma de un sólido beis (69%) a partir del compuesto del título de la preparación 10 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 5.

EMBR (m/z): 369, 371 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 6,78 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 3H), 7,36 (dd, J=6 y 3 Hz, 1H), 7,43-7,62 (m, 4H), 8,48 (d, J=6 Hz, 1H), 8,61 (s a, 1H).

### Ejemplo 16



### 7-Óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

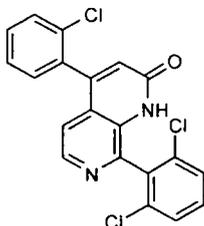
Obtenida en forma de un sólido amarillo claro (89%) a partir del compuesto del título del ejemplo 15 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 6.

EMBR (m/z): 385, 387 (M+1)<sup>+</sup>.

## ES 2 329 639 B1

$^1\text{H-RMN } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,57 (s, 1H), 7,06 (d,  $J=6$  Hz, 1H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,36-7,67 (m, 5H), 8,09 (d,  $J=6$  Hz, 1H), 8,41 (s a, 1H).

### 5 Ejemplo 17



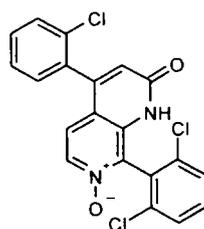
#### *4-(2-Clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona*

Obtenida en forma de un sólido beis (97%) a partir del compuesto del título de la preparación 11 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 5.

EMBR (m/z): 401, 403, 405, 407 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-RMN } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,78 (s, 1H), 7,11 (d,  $J=6$  Hz, 1H), 7,38-7,62 (m, 7H), 8,39 (s a, 1H), 8,49 (d,  $J=6$  Hz, 1H).

### Ejemplo 18



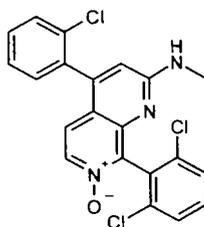
#### *7-Óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona*

Obtenido en forma de un sólido amarillo claro (91%) a partir del compuesto del título del ejemplo 17 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 6.

EMBR (m/z): 417, 419, 421, 423 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-RMN } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,58 (s, 1H), 7,07 (d,  $J=6$  Hz, 1H), 7,38-7,61 (m, 7H), 8,08 (d,  $J=6$  Hz, 1H), 8,28 (s a, 1H).

### Ejemplo 19



#### *7-Óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-N-metil-1,7-naftiridin-2-amina*

Se cargaron en un tubo sellado el compuesto del título de la preparación 12 (80 mg, 0,18 mmol), etoxietanol (1 ml) y *N*-metilamina (2 M en THF, 0,46 ml, 0,92 mmol). Se agitó la mezcla a 75°C en atmósfera de argón durante 5 horas. Se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción y se purificó directamente el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (7:3 de acetato de etilo) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (58 mg, 72%) en forma de un sólido amarillo.

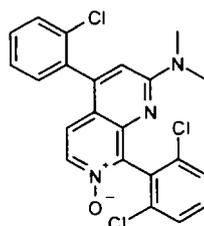
## ES 2 329 639 B1

EMBR (m/z): 430, 432, 434, 436 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 15 min.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 2,81 (d, J=3 Hz, 3H), 5,00 (s a, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,13 (d, J=6 Hz, 1H), 7,33-7,49 (m, 6H), 7,56-7,59 (m, 1H), 8,03 (d, J=6 Hz, 1H).

### Ejemplo 20



### 7-Óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-N,N-dimetil-1,7-naftiridin-2-amina

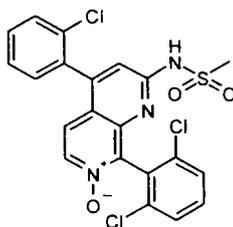
Obtenido en forma de un sólido amarillo (74%) a partir del compuesto del título de la preparación 12 y *N,N*-dimetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 19.

EMBR (m/z): 444, 446, 448, 450 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 17 min.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 3,02 (s, 6H), 6,77 (s, 1H), 7,13 (d, J=6 Hz, 1H), 7,33-7,49 (m, 6H), 7,57-7,60 (m, 1H), 8,00 (d, J=6 Hz, 1H).

### Ejemplo 21



### *N*-[4-(2-Clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-7-oxido-1,7-naftiridin-2-il]metano-sulfonamida

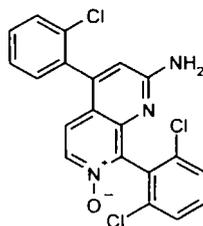
Se añadieron metanosulfonamida (87 mg, 0,92 mmol) e hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 37 mg, 0,92 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 12 (100 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) en atmósfera de argón. Se agitó la reacción a 50°C durante 48 horas. Después, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y se extrajo la mezcla con diclorometano (3x20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (1:1 a 2:8) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (22 mg, 19%) en forma de un aceite marrón.

EMBR (m/z): 494, 496, 498, 500 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 13 min.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CD<sub>3</sub>OD): 2,96 (s, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,50-7,62 (m, 8H), 7,65-7,70 (m, 1H), 8,27 (d, J=6 Hz, 1H).

## Ejemplo 22



5

10

15 *7-Óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina*

Se cargaron en un tubo Schlenk el compuesto de la preparación 12 (310 mg, 0,71 mmol), 1,1-difenilmetanimina (0,167 ml, 1 mmol), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP racémico) (44 mg, 0,07 mmol), carbonato de cesio (347 mg, 1,07 mmol) y tolueno (3,5 ml). Se sometió la mezcla a tres ciclos de vacío-argón, después se añadió acetato de paladio (II) (8 mg, 0,04 mmol) y se purgó la mezcla del mismo modo. Se agitó la reacción a 100°C en atmósfera de argón durante 16 horas. Posteriormente, se filtró la mezcla de reacción fría a través de Celite® y se lavó la torta de filtrado con acetato de etilo (20 ml). Se eliminó el disolvente a presión reducida y se redisolvió el residuo en tetrahidrofurano (2,5 ml). Después, se añadió HCl acuoso 2 N (1 ml) y se agitó vigorosamente la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se ajustó el pH a 10 con NaOH acuoso 2 N y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x20 ml). Se evaporó el disolvente y se purificó directamente el material bruto mediante cromatografía en columna (sílice C-18 de Waters®, fase inversa de agua/(acetronitrilo/metanol 50:50) como eluyente [tamponado con 0,1% v/v de formiato de amonio] de 0% a 100%). Se evaporó el disolvente orgánico de las fracciones apropiadas y se alcalinizó la fase acuosa a pH 10 con hidróxido de amonio. Se extrajo éste con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (125 mg, 42%).

20

25

30

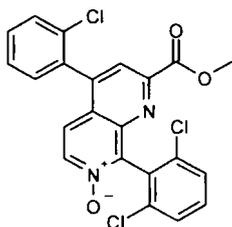
EMBR (m/z): 416, 418, 420, 422 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 13 min.

35

<sup>1</sup>H-RMNδ (CDCl<sub>3</sub>): 4,96 (s a, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,17 (d, J=6 Hz, 1H), 7,36-7,50 (m, 6H), 7,57-7,60 (m, 1H), 8,06 (d, J=6 Hz, 1H).

## 40 Ejemplo 23



45

50

55 *7-Óxido 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxilato de metilo*

Obtenido en forma de un sólido blanquecino (26%) a partir del compuesto del título de la preparación 13 y piruvato de metilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 1.

60

EMBR (m/z): 459, 461, 463, 465 (M+1)<sup>+</sup>.

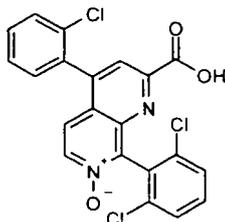
Tiempo de retención: 16 min.

<sup>1</sup>H-RMNδ (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,91 (s, 3H), 7,63-7,85 (m, 8H), 8,09 (s, 1H), 8,56 (d, J=6 Hz, 1H).

65

## ES 2 329 639 B1

### Ejemplo 24



#### 7-Óxido del ácido 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico

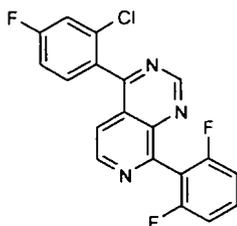
Obtenido en forma de un sólido blanquecino (7%) a partir del compuesto del título de la preparación 13 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 1.

EMBR (m/z): 445, 447, 449, 451 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 14 min.

<sup>1</sup>H-RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,56-7,78 (m, 8H), 8,00 (s, 1H), 8,48 (d, J=6 Hz, 1H).

### Ejemplo 25



#### 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidina

##### a) *N'*-[4-(2-Cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-difluorofenil)piridin-3-il]-*N,N*-dimetilimidofórmamida

En un tubo sellado, se disolvieron el compuesto del título de la preparación 4f (200 mg, 0,55 mmol) y *N*-(dimetoximetil)-*N,N*-dimetilamina (DMF-DMA) (0,109 ml, 0,82 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Se agitó la mezcla a 85°C en atmósfera de argón durante 18 horas. Después de este periodo de tiempo, se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción fría y se utilizó directamente el compuesto en la siguiente etapa sin purificación adicional (210 mg, 86%).

EMBR (m/z): 418, 420 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMNδ (CDCl<sub>3</sub>): 2,28 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 6,87-7,01 (m, 4H), 7,13 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,24-7,34 (m, 1H), 7,41 (dd, J=6 y 9 Hz, 1H), 7,52 (d, J=6 Hz, 1H), 8,50 (d, J=6 Hz, 1H).

##### b) 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidina

Se disolvió el compuesto del título del ejemplo 25a (210 mg, 0,5 mmol) en etanol anhidro (4 ml) y se añadió en porciones acetato de amonio (83 mg, 1,075 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 18 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó directamente el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (10:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (84 mg, 45%) en forma de un sólido blanquecino.

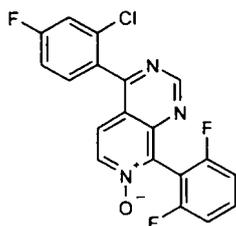
EMBR (m/z): 372, 374 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 16 min.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 7,09-7,15 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,39 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,47-7,58 (m, 3H), 8,67 (d, J=6 Hz, 1H), 9,53 (s, 1H).

## ES 2 329 639 B1

### Ejemplo 26



#### 7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidina

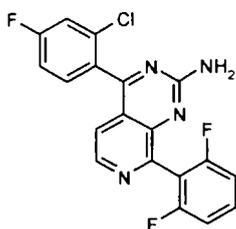
Se añadió en porciones ácido *meta*-cloroperbenzoico (77%) (30 mg, 0,13 mmol) a una solución del compuesto del título del ejemplo 25 (50 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadió más diclorometano (50 ml) y se lavó la solución con NaOH 1 N (2 x 30 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, proporcionando un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando hexano/acetato de etilo (5:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (24 mg, 46%) en forma de un sólido blanquecino.

EMBR (m/z): 388, 390 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 15 min.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 7,11-7,17 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,38 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,51-7,63 (m, 3H), 8,32 (d, J=9 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H).

### Ejemplo 27



#### 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

a) (1Z)-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]-[(4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-difluorofenil)-3-il)amino]metilencarbamato de *terc*-butilo

Se añadieron secuencialmente a una solución del compuesto del título de la preparación 4f (200 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (4 ml), (1Z)-[(*terc*-butoxicarbonil)amino](metiltio)metilencarbamato de *terc*-butilo (639 mg, 2,2 mmol), cloruro de mercurio (II) (597 mg, 2,2 mmol) y trietilamina (0,23 ml, 1,65 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite® y se lavó la torta de filtrado con acetato de etilo (20 ml). Se añadió agua (30 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando un material oleoso que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (10:1 a 8:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (246 mg, 74%) en forma de un sólido blanquecino.

EMBR (m/z): 605, 607 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,35 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 6,99-7,08 (m, 3H), 7,18 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,83 (dd, J=6 y 9 Hz, 1H), 8,73 (d, J=6 Hz, 1H), 10,20 (s a, 1H), 11,19 (s a, 1H).

#### b) 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

Se disolvió el compuesto del título del ejemplo 27a (246 mg, 0,41 mmol) en HCl (4M en dioxano, 6 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Posteriormente, se eliminó el disolvente y se suspendió el residuo en agua (50 ml). Se ajustó el valor de pH a 8-9 con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo la solución acuosa con acetato de etilo (3x30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre

## ES 2 329 639 B1

sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (5:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (102 mg, 65%) en forma de un sólido marrón claro.

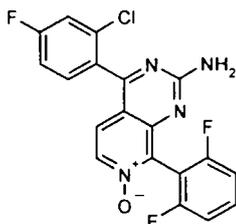
5 EMBR (m/z): 387, 389 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 15 min.

10 <sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 5,35 (s a, 2H), 7,03-7,11 (m, 3H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,36 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 8,49 (d, J=6 Hz, 1H).

### Ejemplo 28

15



20

### 7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

25

a) (1Z)-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-[(4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-difluorofenil)-1-oxidopiridin-3-il)amino]metilencarbamato de *tert*-butilo

30

Obtenido en forma de un sólido blanquecino (26%) a partir del compuesto del título de la preparación 14 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27a.

EMBR (m/z): 621, 623 (M+1)<sup>+</sup>.

35

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (s, 18H), 7,01-7,09 (m, 3H), 7,16 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,71-7,76 (m, 1H), 8,28 (d, J=9 Hz, 1H), 10,16 (s a, 1H), 11,08 (s a, 1H).

### b) 7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

40

Obtenida en forma de un sólido marrón claro (71%) a partir del compuesto del título del ejemplo 28a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27b.

EMBR (m/z): 403, 405 (M+1)<sup>+</sup>.

45

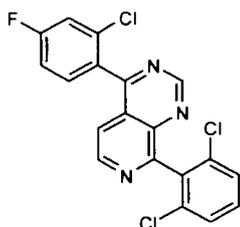
Tiempo de retención: 13 min.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 7,06-7,12 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 1H), 7,26 (d, J=9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,45-7,57 (m, 2H), 8,01 (d, J=9 Hz, 1).

50

### Ejemplo 29

55



60

### 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-d]pirimidina

65

a) *N'*-[4-(2-Cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-diclorofenil)piridin-3-il]-*N,N*-dimetilimidoformamida

Obtenida en forma de un aceite (95%) a partir del compuesto del título de la preparación 7a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 25a.

## ES 2 329 639 B1

EMBR (m/z): 450, 452, 454, 456 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 2,23 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,95-7,01 (m, 1H), 7,12 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,42 (dd, J=6 y 9 Hz, 1H), 7,53 (d, J=6 Hz, 1H), 8,48 (d, J=6 Hz, 1H).

5

b) 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-d]pirimidina

Obtenida en forma de un sólido blanquecino (41%) a partir del compuesto del título del ejemplo 29a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 25b.

10

EMBR (m/z): 404, 406, 408, 410 (M+1)<sup>+</sup>.

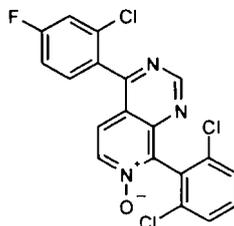
Tiempo de retención: 17 min.

15

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 7,23-7,28 (m, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,51-7,59 (m, 4H), 8,87 (d, J=6 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H).

### Ejemplo 30

20



25

30

7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-d]pirimidina

Obtenido en forma de un sólido blanquecino (46%) a partir del compuesto del título del ejemplo 29 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 26.

35

EMBR (m/z): 420, 422, 424, 426 (M+1)<sup>+</sup>.

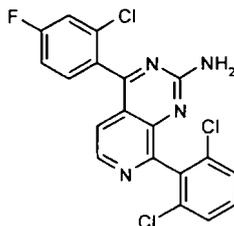
Tiempo de retención: 15 min.

40

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 7,24-7,30 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,48-7,62 (m, 5H), 8,32 (d, J=6 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H).

### Ejemplo 31

45



50

55

4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

a) (1Z)-[*tert*-butoxicarbonilamino]-[(4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-diclorofenil)-3-il)amino]metilencarbato de *tert*-butilo

60

Obtenido en forma de un sólido blanquecino (92%) a partir del compuesto del título de la preparación 7a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27a.

EMBR (m/z): 637, 639, 641, 643 (M+1)<sup>+</sup>.

65

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,36 (s, 18H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,41-7,46 (m 3H), 7,82-7,87 (m, 1H), 8,72 (d, J=6 Hz, 1H), 9,97 (s a, 1H), 11,12 (s a, 1H).

## ES 2 329 639 B1

### b) 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

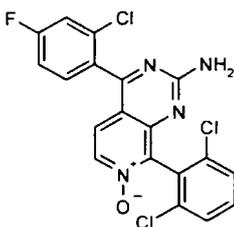
Obtenida en forma de un sólido marrón claro (87%) a partir del compuesto del título del ejemplo 31a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27b.

EMBR (m/z): 419, 421, 423, 425 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 16 min.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 5,36 (s a, 2H), 7,19-7,29 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 3H), 8,48 (d, J=6 Hz, 1H).

### Ejemplo 32



### 7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

a) (1Z)-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-[(4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-diclorofenil)-1-oxidopiridin-3-il)amino]metilencarbamato de *tert*-butilo

Obtenido en forma de un aceite amarillo (75%) a partir del compuesto del título de la preparación 15 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 27a.

EMBR (m/z): 653, 655, 657, 659 (M+1)<sup>+</sup>.

### b) 7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

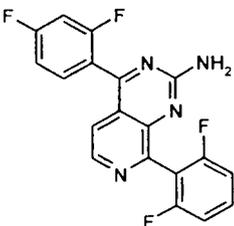
Obtenido en forma de un sólido marrón claro (87%) a partir del compuesto del título del ejemplo 32a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27b.

EMBR (m/z): 435, 437, 439, 441 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 13 min.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 5,39 (s a, 2H), 7,19-7,30 (m, 2H), 7,35 (dd, J=3 y 6 Hz, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 3H), 8,00 (d, J=6 Hz, 1H).

### Ejemplo 33



### 4-(2,4-Difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

a) (1Z)-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-[(4-(2,4-difluorobenzoil)-2-(2,6-difluorofenil)-3-il)amino]metilencarbamato de *tert*-butilo

Obtenido en forma de un sólido amarronado (99%) a partir del compuesto del título de la preparación 1g siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27a.

## ES 2 329 639 B1

EMBR (m/z): 589 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,29 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 6,96-7,12 (m, 4H), 7,36-7,47 (m, 2H), 7,88-7,96 (m, 1H), 8,70 (d, J=6 Hz, 1H), 10,27 (s a, 1H), 11,22 (s a, 1H).

5

b) 4-(2,4-Difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

Obtenida en forma de un sólido amarillo claro (67%) a partir del compuesto del título del ejemplo 33a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27b.

10

EMBR (m/z): 371 (M+1)<sup>+</sup>.

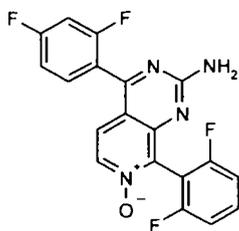
Tiempo de retención: 15 min.

15

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 5,35 (s a, 2H), 7,04-7,16 (m, 4H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 1H), 8,52 (d, J=6 Hz, 1H).

Ejemplo 34

20



25

30

7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

35

a) (1Z)-[*(terc*-Butoxicarbonil)amino]-[(4-(2,4-difluorobenzoil)-2-(2,6-difluorofenil)-1-oxidopiridin-3-il)amino] metilencarbamato de *terc*-butilo

40

Obtenido en forma de un aceite amarillo (22%) a partir del compuesto del título de la preparación 2a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27a.

EMBR (m/z): 605 (M+1)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,35 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 6,84-6,91 (m, 1H), 6,97-7,09 (m, 3H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,81-7,89 (m, 1H), 8,30 (d, J=6 Hz, 1H), 10,24 (s a, 1H), 11,11 (s a, 1H).

45

b) 7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

Obtenida en forma de un sólido marrón claro (56%) a partir del compuesto del título del ejemplo 34a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27b.

50

EMBR (m/z): 387 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de retención: 12 min.

55

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>): 5,36 (s a, 2H), 7,02-7,15 (m, 4H), 7,42 (dd, J=3 y 6 Hz, 1H), 7,47-7,64 (m, 2H), 8,04 (d, J=6 Hz, 1H).

60

65

## ES 2 329 639 B1

### Ejemplo de composición 1

Se prepararon 50.000 cápsulas que contenían cada cápsula 100 mg de 7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina (ingrediente activo) según la siguiente formulación:

Ingrediente activo	5 kg
Lactosa monohidratada	10 kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 kg
Almidón de maíz	1 kg
Estearato de magnesio	0,2 kg

### Procedimiento

Se tamizaron los ingredientes anteriores a través de un tamiz de malla 60, se cargaron en un mezclador adecuado y se llenaron 50.000 cápsulas de gelatina.

### Ejemplo de composición 2

Se prepararon 50.000 comprimidos que contenían cada uno 50 mg de 7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina (ingrediente activo) a partir de la siguiente formulación:

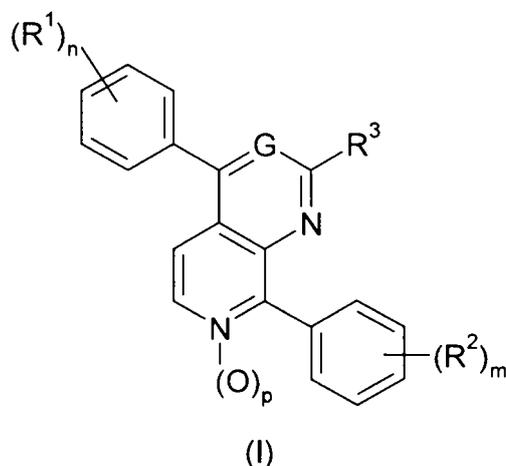
Ingrediente activo	2,5 kg
Celulosa microcristalina	1,95 kg
Lactosa secada por pulverización	9,95 kg
Carboximetilalmidón	0,4 kg
Estearilfumarato sódico	0,1 kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 kg

### Procedimiento

Se hicieron pasar todos los polvos a través de un tamiz con una apertura de 0,6 mm, luego se mezclaron en un mezclador adecuado durante 20 minutos y se compactaron en forma de comprimidos de 300 mg utilizando un disco de 9 mm y punzones biselados planos. El tiempo de disgregación de los comprimidos fue de aproximadamente 3 minutos.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que:

G representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CH-,

R<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno, o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>,

R<sup>2</sup> representa un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> - alcoxi C<sub>1-4</sub>, morfolinalcoxi C<sub>1-4</sub>, alcanosulfonamida C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub> - alquilcarbamoilo C<sub>1-4</sub>,

R<sup>3</sup> se selecciona de los grupos constituidos por un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, grupos -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -NHCOR<sup>4</sup>, -NHC(O)OR<sup>4</sup> y COOR<sup>4</sup>,

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,

n es un número entero de 0 a 4,

m es un número entero de 0 a 4,

p tiene el valor de 0 ó 1,

q es un número entero de 1-4,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Con la condición de que, cuando G es un grupo =CH-, R<sup>3</sup> no puede ser un átomo de hidrógeno.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que p tiene el valor de 1.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que n es 1 ó 2 y cada R<sup>1</sup> representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que al menos un grupo R<sup>1</sup> está en posición orto con respecto al átomo de carbono mediante el que se une el grupo fenilo al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R<sup>1</sup> es un átomo de halógeno.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R<sup>1</sup> se selecciona de átomos de cloro o flúor.

7. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que m es 1 ó 2 y cada R<sup>2</sup> representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>.

## ES 2 329 639 B1

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que al menos un grupo  $R^2$  está en posición orto con respecto al átomo de carbono mediante el que el grupo fenilo se une al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina.

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que  $m$  es 2 y los dos grupos  $R^2$  están en posición orto con respecto al átomo de carbono mediante el que el grupo fenilo se une al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que ambos grupos  $R^2$  son átomos de halógeno.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que ambos grupos  $R^2$  son idénticos y se seleccionan de átomos de cloro o flúor.

12. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que  $R^3$  se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos hidroxilo,  $-NR^4R^5$ ,  $-NH-(CH_2)_q-NR^4R^5$  y  $NHS(O)_2R^4$ , en los que  $R^4$  y  $R^5$  representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y  $q$  tiene un valor de 2 a 4.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que  $R^3$  se selecciona del grupo constituido por  $-NR^4R^5$ ,  $-NH-(CH_2)_q-NR^4R^5$ , en los que  $R^4$  y  $R^5$  representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y  $q$  tiene un valor de 2.

14. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que  $R^3$  representa un grupo  $-NH_2$ .

15. Un compuesto según la reivindicación 1, que es uno de:

4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina,

7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina,

4-(2,4-difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,

7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,

4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,

7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,

*N*'-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-il]-*N,N*-dimetiletano-1,2-diamina,

*N*'-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-7-óxido-1,7-naftiridin-2-il]-*N,N*-dimetiletano-1,2-diamina,

4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,

7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,

4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina,

7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina,

4-(2-clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,

7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,

4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,

7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,

7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-*N*-metil-1,7-naftiridin-2-amina,

7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-*N,N*-dimetil-1,7-naftiridin-2-amina,

*N*-[4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-7-óxido-1,7-naftiridin-2-il]metanosulfonamida,

7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina,

7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxilato de metilo,

7-óxido del ácido 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico,

4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina,

## ES 2 329 639 B1

7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina,

4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina,

5 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina,

4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina,

7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina,

10

4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina,

7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina,

15

4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina,

7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina.

20 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38.

25 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38.

30

19. Uso según la reivindicación 18, en el que la afección patológica o enfermedad es artritis reumatoide, lesión por isquemia-reperfusión, isquemia focal cerebral, síndrome coronario agudo, EPOC, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, osteoartritis o mieloma múltiple.

35

20. Un producto de combinación que comprende:

(i) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15; y

40 (ii) otro compuesto seleccionado de (1) antagonistas de receptores muscarínicos M3, (2)  $\beta$ 2 agonistas, (3) inhibidores de PDE4, (4) corticosteroides, (5) antagonistas de leucotrieno D4, (6) inhibidores de quinasa egfr, (7) antagonistas del receptor de adenosina A2B, (8) agonistas de receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de quinasa syk, (11) antagonistas de CCR3, (12) antagonistas de VLA-4 y (13) un DMARD (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad)

45

para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un cuerpo humano o animal.

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 329 639

② N° de solicitud: 200701132

③ Fecha de presentación de la solicitud: **26.04.2007**

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	GAVRIN, L.K. et al.: "Inhibition of Tp12 kinase and TNF-alfa production with 1,7-naphthyridine-3-carbonitriles: synthesis and structure-activity relationships". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005, vol. 15, páginas 5288-5292, ISSN 0960-894X, todo el documento.	1-20
A	BAO, J. et al.: "p38 MAP kinase inhibitors: Metabolically stabilized piperidine-substituted quinolinones and naphthyridinones". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, vol. 16, páginas 64-68, ISSN 0960-894X, página 64, compuesto 3, tabla 1, compuestos 5a-5c.	1-20
A	WO 0066583 A1 (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 09.11.2000, todo el documento.	1-20
A	WO 02058695 A1 (MERCK & CO, INC) 01.08.2002, todo el documento.	1-20
A	WO 9964400 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 16.12.1999, todo el documento.	1-20

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

11.11.2009

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4375** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)