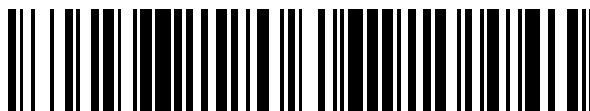


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 756 748**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2015 PCT/US2015/053677**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16054483**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2015 E 15781518 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 3200786**

54 Título: **Uso de derivados de piridilo bicíclicos de anillo fusionado como inhibidores de FGFR4**

30 Prioridad:

03.10.2014 WO PCT/CN2014/088094

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.04.2020

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
 Lichtstrasse 35
 4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**FAIRHURST, ROBIN, ALEC;
 FURET, PASCAL;
 KNÖPFEL, THOMAS;
 LEBLANC, CATHERINE;
 LIAO, LV;
 MAH, ROBERT;
 NIMSGERN, PIERRE;
 RIPOCHE, SEBASTIEN;
 XIONG, JING;
 ZHAO, XIANGLIN;
 HAN, BO;
 WANG, CAN;
 PORTER, DALE;
 BUSCHMANN, NICOLE;
 GRAUS PORTA, DIANA;
 HAEFLIGER, CAROLINA;
 MURAKAMI, MASATO;
 PALMER, MICHAEL;
 WANG, YOUZHEN y
 WEISS, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 756 748 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de derivados de piridilo bicíclicos de anillo fusionado como inhibidores de FGFR4.

5 Campo de la invención

La invención proporciona el uso de compuestos de derivados de piridilo bicíclicos en métodos de tratamiento de enfermedades.

10 Antecedentes de la invención

El crecimiento normal, así como la reparación y remodelación de tejidos, requieren un control específico y delicado de los factores de crecimiento activadores y sus receptores. Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) constituyen una familia de más de veinte polipéptidos estructuralmente relacionados que están regulados por el desarrollo y que se expresan en una amplia variedad de tejidos. Los FGF estimulan la proliferación, migración y diferenciación celular y desempeñan un papel importante en el desarrollo esquelético y de extremidades, la cicatrización de heridas, la reparación de tejidos, la hematopoyesis, la angiogénesis y la tumorigénesis (revisado en Ornitz, *Novartis Found Symp* 232: 63-76; discusión 76-80, 272-82 (2001)).

La acción biológica de los FGF está mediada por receptores específicos de la superficie celular que pertenecen a la familia de proteínas cinasas del receptor de proteína tirosina cinasa (RPTK). Estas proteínas consisten en un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembrana único y un dominio de tirosina cinasa intracelular que sufre fosforilación tras la unión del FGF. Hasta la fecha se han identificado cuatro FGFR: FGFR1 (también llamado Fig, gen similar a *fms*, *flt-2*, *bFGFR*, *N-bFGFR* o *Cek1*), FGFR2 (también llamado cinasa expresada en *Bek* de bacteria, *KGFR*, *Ksam*, *Ksaml* y *Cek3*), FGFR3 (también denominado *Cek2*) y FGFR4. Todos los FGFR maduros comparten una estructura común que consiste en un péptido señal de amino terminal, tres dominios extracelulares de tipo inmunoglobulina (dominio de Ig I, dominio de Ig II, dominio de Ig III), con una región ácida entre dominios de Ig (el dominio de "caja ácida" ("*acidic box*"), un dominio transmembrana y dominios de cinasa intracelulares (Ullrich y Schlessinger, *Cell* 61: 203,1990; Johnson y Williams (1992) *Adv. Cancer Res.* 60: 1-41). Las distintas isoformas de FGFR tienen diferentes afinidades de unión para los diferentes ligandos de FGF.

Las alteraciones en los FGFR se han asociado con una serie de cánceres humanos, incluido el mieloma, los carcinomas de mama, estómago, colon, vejiga, páncreas y hepatocelular. Recientemente, se documentó que el FGFR4 puede desempeñar un papel importante en el cáncer de hígado en particular (*PLoS One*, 2012, volumen 7, 36713). Otros estudios también han implicado al FGFR4 o su ligando FGF19 en otros tipos de cáncer, incluidos los de mama, glioblastoma, próstata, rabdomiosarcoma, gástrico, de ovario, d pulmón, de colon (*Int. J. Cancer* 1993; 54:378-382; *Oncogene* 2010; 29:1543-1552; *Cancer Res* 2010; 70:802-812; *Cancer Res* 2011; 71:4550-4561; *Clin Cancer Res* 2004; 10:6169-6178; *Cancer Res* 2013;73:2551-2562; *Clin Cancer Res* 2012; 18:3780-3790; *J. Clin. Invest.* 2009; 119:3395-3407; *Ann Surg Oncol* 2010;17:3354-61; *Cancer* 2011; 117:5304-13; *Clin Cancer Res* 2013; 19:809-820; *PNAS* 2013; 110:12426-12431; *Oncogene* 2008; 27:85-97).

Las terapias que implican anticuerpos bloqueadores de FGFR4 se han descrito, por ejemplo, en los documentos WO2009/009173, WO2007/136893, WO2012/138975, WO2010/026291, WO2008/052798 y WO2010I004204. Los documentos WO2014/144737 y WO20141011900 también describen inhibidores de FGFR4 de bajo peso molecular.

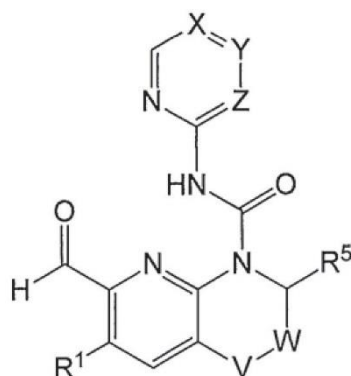
Dadas las numerosas terapias disponibles para un individuo que tiene una enfermedad en particular, una determinación de los factores que influyen, por ejemplo, la respuesta a un fármaco particular, podría usarse para proporcionar a un paciente un régimen de tratamiento personalizado. Dichos regímenes de tratamiento personalizado ofrecen el potencial de maximizar el beneficio terapéutico para el paciente a la vez que se reducen los efectos secundarios relacionados que pueden asociarse con regímenes de tratamiento alternativos y menos eficaces.

Sumario de la invención

La presente invención tiene como objetivo abordar la necesidad de regímenes de tratamiento más adaptados y eficaces usando inhibidores de FGFR4. La invención proporciona compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos, cuyos compuestos son inhibidores de FGFR4, para su uso en métodos de tratamiento, prevención o mejora de los cánceres.

En el presente documento se describen diversas realizaciones de la invención.

Dentro de determinados aspectos, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

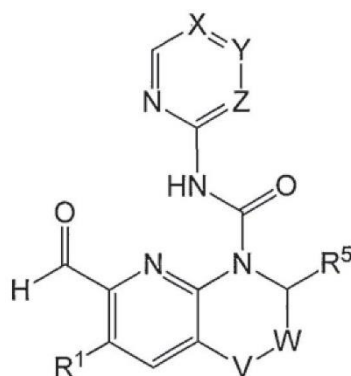


(I)

5 para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB, o la expresión positiva de FGFR4 y FGF19. Preferentemente, las neoplasias malignas sólidas se caracterizan por una expresión positiva en FGFR4, KLB y FGF19.

Descripción detallada de la invención

10 La invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(I)

en la que

- 15 V se selecciona entre CH₂, O, CH(OH);
W se selecciona entre CH₂, CH₂CH₂, un enlace;
X es C(R^X) o N;
Y es C(R^Y) o N;
20 Z es CH o N;
en los que cuando X es N, Y y Z no son N;
en los que cuando Y es N, X y Z no son N;
en los que cuando Z es N, X e Y no son N;
R^X se selecciona entre hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁-C₃, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆;
25 R^Y se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₃, NR^{Y1}R^{Y2}, ciano, alcoxi C₁-C₃alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-haloalcoxi C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)aminoalcoxi C₁-C₆, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3}, CR^{Y6}R^{Y7}, S-alquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxí;
o
R^X y R^Y, junto con el anillo al que están unidos, forman un sistema de anillo aromático bicíclico que comprende
30 adicionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O o S, sistema que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;
R^{Y1} es hidrógeno y
R^{Y2} se selecciona entre alquilo C₁-C₆; hidroxialquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxí;
alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₆; (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}; di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₆
35 sustituido con hidroxí; bicicloalquilo C₅-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxialquilo C₁-C₃; fenilo sustituido con

S(O)₂-CH(CH₃)₂; ácido alquilsulfónico C₂-C₃;

o

R^{Y1} y R^{Y2}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático, saturado o insaturado, de 6 miembros que puede contener un átomo de O, anillo que puede estar sustituido una vez o dos veces con R^{Y5};

R^{Y3} se selecciona entre quinuclidinilo, un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, anillo heterocíclico saturado o aromático que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃ y/u oxo;

R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

R^{Y5} se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, hidroxil, di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃,

o

dos R^{Y5} unidos al mismo átomo de carbono forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, anillo que está sustituido una vez o más de una vez con alquilo C₁-C₃;

R^{Y6} y R^{Y7}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático, saturado o insaturado, de 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;

R¹ se selecciona entre hidrógeno; halógeno; alquilo C₁-C₃; haloalquilo C₁-C₃; hidroxialquilo C₁-C₃; cicloalquilo C₃-C₆; CH₂NR²R³; CH(CH₃)NR²R³; alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₃; CH₂CO₂H; C(O)H; alcoxi C₁-C₃; un anillo heterocíclico saturado o heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, anillo que está opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con un grupo seleccionado independientemente entre alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, oxetanilo u oxo;

R² se selecciona entre alquilo C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃;

R³ se selecciona entre alquilo C₁-C₃, C(O)alquilo C₁-C₃, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂, S(O)₂CH₃;

o

R² y R³, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros, que comprende un heteroátomo adicional seleccionado entre N, N-óxido, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R⁴;

R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃)amino, C(O)CH₃, hidroxil;

o

dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;

o

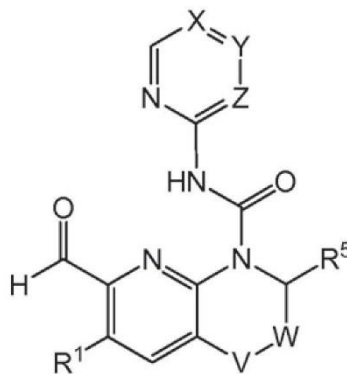
dos R⁴ unidos al mismo átomo del anillo, forman un grupo oxo;

R⁵ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₃

para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB, o la expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

A menos que se especifique otra cosa, las expresiones "compuestos de la presente invención" o "compuestos de la invención" o "compuestos usados en la presente invención" se refieren a compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ia-1) y sales de los mismos como se define en el presente documento, así como a todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros, productos de adición interna isomérica y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo sustituciones de deuterio), así como los restos formados inherentemente.

A menos que se defina lo contrario, en la presente descripción, un compuesto de fórmula (I) se refiere a:

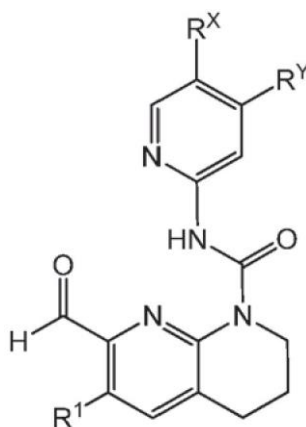


(I)

en la que

- 5 V se selecciona entre CH₂, O, CH(OH);
 W se selecciona entre CH₂, CH₂CH₂, un enlace;
 X es C(R^X) o N;
 Y es C(R^Y) o N;
 Z es CH o N;
- 10 en los que cuando X es N, Y y Z no son N;
 en los que cuando Y es N, X y Z no son N;
 en los que cuando Z es N, X e Y no son N;
 R^X se selecciona entre hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁-C₃, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆;
 R^Y se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₃, NR^{Y1}R^{Y2}, ciano, alcoxi
 C₁-C₃alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-haloalcoxi C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)aminoalcoxi C₁-C₆, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3}, CR^{Y6}R^{Y7}, S-
 15 alquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxil;
 o
 R^X y R^Y, junto con el anillo al que están unidos, forman un sistema de anillo aromático bicíclico que comprende
 adicionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O o S, sistema que está opcionalmente sustituido
 con alquilo C₁-C₃;
- 20 R^{Y1} es hidrógeno y
 R^{Y2} se selecciona entre alquilo C₁-C₆; hidroxialquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxil;
 alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₆; (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}; di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₆
 sustituido con hidroxil; bicicloalquilo C₅-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxialquilo C₁-C₃; fenilo sustituido con
 S(O)₂-CH(CH₃)₂; ácido alquilsulfónico C₂-C₃;
- 25 o
 R^{Y1} y R^{Y2}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático, saturado o
 insaturado, de 6 miembros que puede contener un átomo de O, anillo que puede estar sustituido una vez o dos
 veces con R^{Y5}; R^{Y3} se selecciona entre quinuclidinilo, un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que
 comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6
 30 miembros, anillo heterocíclico saturado o aromático que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃ y/u oxo;
 R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado
 entre N, O o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;
 R^{Y5} se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, hidroxil, di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃,
 o
 35 dos R^{Y5} unidos al mismo átomo de carbono forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo
 heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, anillo
 que está sustituido una vez o más de una vez con alquilo C₁-C₃;
 R^{Y6} y R^{Y7}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático, saturado
 o insaturado, de 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;
- 40 R¹ se selecciona entre hidrógeno; halógeno; alquilo C₁-C₃; haloalquilo C₁-C₃; hidroxialquilo C₁-C₃; cicloalquilo C₃-
 C₆; CH₂NR²R³; CH(CH₃)NR²R³; alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₃; CH₂CO₂H; C(O)H; alcoxi C₁-C₃; un anillo heterocíclico
 saturado o heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado
 entre N, O o S, anillo que está opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con un grupo seleccionado
 independientemente entre alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, oxetanilo u oxo;
- 45 R² se selecciona entre alquilo C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃;
 R³ se selecciona entre alquilo C₁-C₃, C(O)alquilo C₁-C₃, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂,
 S(O)₂CH₃;
 o
 R² y R³, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros, que comprende
 un heteroátomo adicional seleccionado entre N, N-óxido, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más
 50 de una vez con R⁴;
 R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃)amino, C(O)CH₃, hidroxil;
 o
 dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo
 heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N,
 O o S;
- 55 o
 dos R⁴ unidos al mismo átomo del anillo, forman un grupo oxo;
 R⁵ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₃.
- 60

A menos que se defina lo contrario, en la presente descripción, un compuesto de fórmula (Ia) se refiere a:

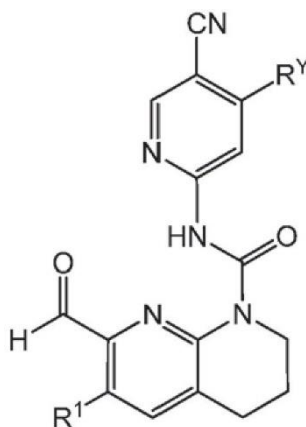


(Ia)

en la que

- 5 R^X se selecciona entre hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁-C₃, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆;
 R^Y se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₃, NR^{Y1}R^{Y2}, ciano, alcoxi
 C₁-C₃alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-haloalcoxi C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)aminoalcoxi C₁-C₆, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3},
 CR^{Y6}R^{Y7}, S-alquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxil;
- 10 o
 R^X y R^Y, junto con el anillo al que están unidos, forman un sistema de anillo aromático bicíclico que comprende
 adicionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O o S, sistema que está opcionalmente sustituido
 con alquilo C₁-C₃;
 R^{Y1} es hidrógeno y
 R^{Y2} se selecciona entre alquilo C₁-C₆; hidroxialquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con
 15 hidroxilo; alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₆; (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}; di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-
 C₆ sustituido con hidroxil; bicicloalquilo C₅-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxialquilo C₁-C₃; fenilo sustituido
 con S(O)₂-CH(CH₃)₂; ácido alquilsulfónico C₂-C₃;
- 20 o
 R^{Y1} y R^{Y2}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático, saturado o
 insaturado, de 6 miembros que puede contener un átomo de O, anillo que puede estar sustituido una vez o dos
 veces con R^{Y5}; R^{Y3} se selecciona entre quinclidinilo, un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que
 comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6
 25 miembros, anillo heterocíclico saturado o aromático que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃ y/u oxo;
 R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado
 entre N, O o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;
 R^{Y5} se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, hidroxil, di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃,
 o
 dos R^{Y5} unidos al mismo átomo de carbono forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo
 heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, anillo
 30 que está sustituido con alquilo C₁-C₃;
 R^{Y6} y R^{Y7}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático, saturado
 o insaturado, de 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;
- 35 R¹ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-
 C₆, CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³, alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₃, CH₂CO₂H, C(O)H;
 R² se selecciona entre alquilo C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃;
 R³ se selecciona entre alquilo C₁-C₃, C(O)alquilo C₁-C₃, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂,
 S(O)₂CH₃;
- 40 o
 R² y R³, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros, que comprende
 un heteroátomo adicional seleccionado entre N, N-óxido, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más
 de una vez con R⁴;
 R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃)amino, C(O)CH₃, hidroxil;
- 45 o
 dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo
 heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N,
 O o S;
- o
 dos R⁴ unidos al mismo átomo del anillo, forman un grupo oxo.

A menos que se defina lo contrario, en la presente descripción, un compuesto de fórmula (Ia-1) se refiere a:



(Ia-1)

5
en la que

10 R^Y se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₃, $NR^{Y1}R^{Y2}$, ciano, alcoxi C₁-C₃alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-haloalcoxi C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)aminoalcoxi C₁-C₆, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3}, CR^{Y6}R^{Y7}, S-alquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R^{Y1} es hidrógeno y

15 R^{Y2} se selecciona entre alquilo C₁-C₆; hidroxialquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₆; (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}; di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₆ sustituido con hidroxilo; bicicloalquilo C₅-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxialquilo C₁-C₃; fenilo sustituido con S(O)₂-CH(CH₃)₂; ácido alquilsulfónico C₂-C₃;

o

20 R^{Y1} y R^{Y2} , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático, saturado o insaturado, de 6 miembros que puede contener un átomo de O, anillo que puede estar sustituido una vez o dos veces con R^{Y5}; R^{Y3} se selecciona entre quinuclidinilo, un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, anillo heterocíclico saturado o aromático que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃ y/u oxo; R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

R^{Y5} se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, hidroxilo, di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃,

25 o

dos R^{Y5} unidos al mismo átomo de carbono forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, anillo que está sustituido con alquilo C₁-C₃;

30 R^{Y6} y R^{Y7} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático, saturado o insaturado, de 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;

R^1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³, alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₃, CH₂CO₂H, C(O)H;

R^2 se selecciona entre alquilo C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃;

35 R^3 se selecciona entre alquilo C₁-C₃, C(O)alquilo C₁-C₃, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂, S(O)₂CH₃;

o

40 R^2 y R^3 , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros, que comprende un heteroátomo adicional seleccionado entre N, N-óxido, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R⁴;

45 R^4 se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃)amino, C(O)CH₃, hidroxilo;

o

dos R^4 unidos al mismo átomo de carbono forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;

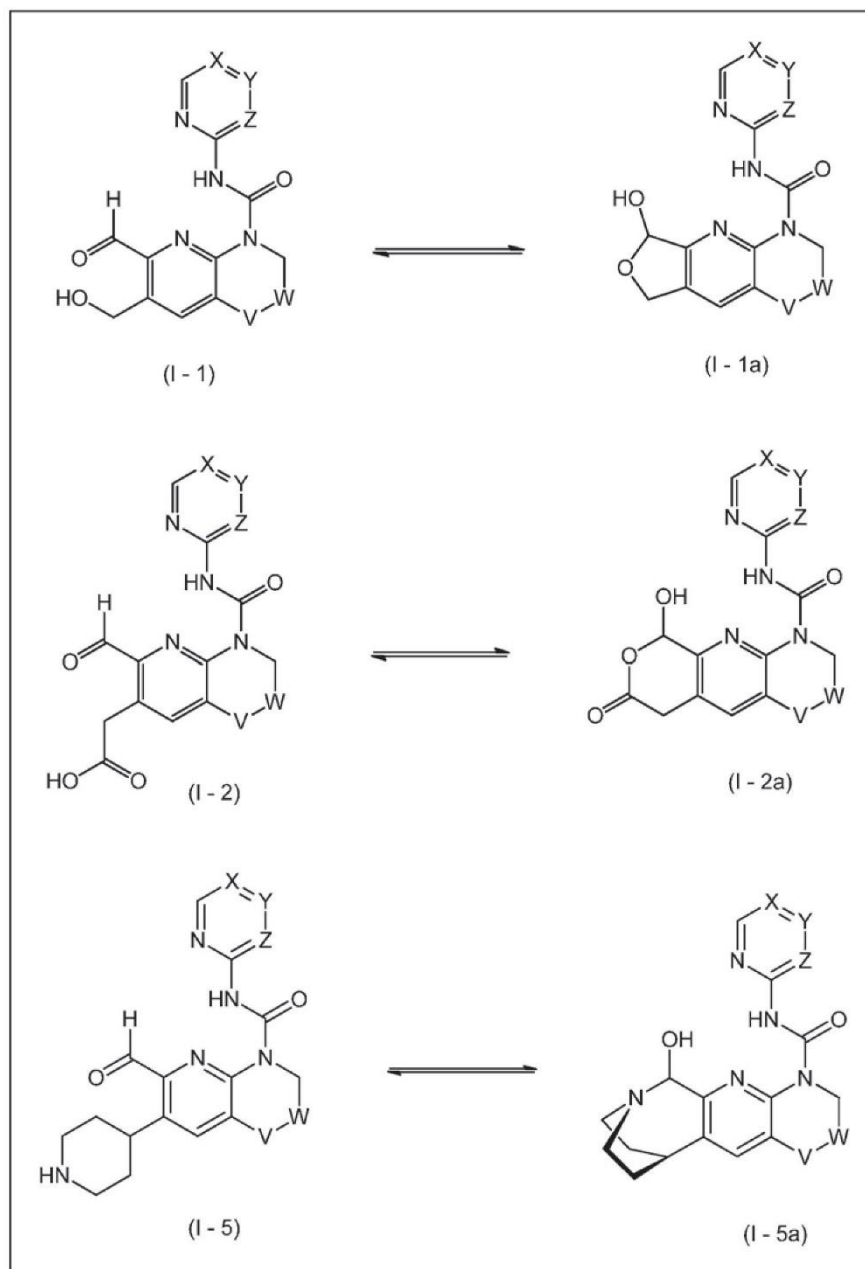
45 o

dos R^4 unidos al mismo átomo del anillo, forman un grupo oxo.

En particular, los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ia-1) son capaces de formar fácilmente tautómeros y productos de

adición interna isoméricos como se representan más adelante.

Por ejemplo, los compuestos de la invención en los que R¹ es hidroximetilo, CH₂CO₂H, 4-piperidinilo, por ejemplo los compuestos (I-1), (I-2) y (I-5), pueden estar en la forma que se representa a continuación (compuestos (I-1a), (I-2a) y (I-5a)).



10 Por lo tanto, los compuestos (I-1), (I-2), (I-5) y sus isómeros (I-1a), (I-2a), (I-5a) en los que V, W, X, Y y Z son como se definen en el presente documento, también forman parte de la invención.

La presencia de tautómeros o productos adicionales internos isoméricos pueden identificarse por un experto en la materia con herramientas, tales como RMN.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "C₁-C₆alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. La expresión "alquilo C₁-C₄" debe interpretarse en consecuencia. La expresión "alquilo C₁-C₃" debe interpretarse en consecuencia. Los ejemplos de alquilo C₁-C₆ incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo y 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo).

20

Como se usa en el presente documento, la expresión "hidroxialquilo C₁-C₆" se refiere a un radical de fórmula -R_a-OH, en la que R_a es alquilo C₁₋₆ como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de hidroxialquilo C₁-C₆ incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 3-hidroxi-propilo y 5-hidroxi-pentilo.

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a grupos de hidrocarburo monocíclico saturados de 3-6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C₃-C₆ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 10 Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C₁-C₆" se refiere a un radical de la fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquilo C₁-C₆ como se ha definido de un modo general anteriormente. La expresión "alcoxi C₁-C₃" debe interpretarse en consecuencia. Los ejemplos de alcoxi C₁-C₆ incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi y hexoxi.

- 15 Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C₁-C₄alquilo C₁-C₆" se refiere a un radical de la fórmula -R_b-O-R_a donde R_a es un radical alquilo C₁-C₄ y R_b es un radical alquilo C₁-C₆ como se ha definido anteriormente. La expresión "alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₆" debe interpretarse en consecuencia. El átomo de oxígeno puede estar enlazado a cualquier átomo de carbono en cualquier radical alquilo. Los ejemplos de alcoxi C₁-C₄alquilo C₁-C₆ incluyen, pero sin limitación, metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, 1-etoxi-propilo y 2-metoxi-butilo.

- 20 "Halógeno" o "halo" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

- 25 Como se usa en el presente documento, la expresión "halogenoalquilo C₁-C₆" o "haloalquilo C₁-C₆" se refiere a un radical alquilo C₁-C₆, como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de halogenoalquilo C₁-C₆, pero sin limitación, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1-bromometil-2-bromoetilo.

- 30 Como se usa en el presente documento, la expresión "haloalcoxi C₁-C₃" se refiere a alcoxi C₁-C₃ como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de haloalcoxi C₁-C₃ incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi.

- 35 Como se usa en el presente documento, la expresión "hidroxialcoxi C₁-C₃" se refiere a un radical alcoxi C₁-C₃ como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno del radical alcoxi C₁-C₃ está reemplazado por OH. Los ejemplos de hidroxialcoxi C₁-C₃ incluyen, pero sin limitación, hidroximetoxi, hidroxietoxi.

- 40 Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C₁-C₃alcoxi C₁-C₃" se refiere a un radical alcoxi C₁-C₃ como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno del radical alcoxi C₁-C₃ está reemplazado por -O-alquilo C₁-C₃. Los ejemplos de alcoxi C₁-C₃alcoxi C₁-C₃ incluyen, pero sin limitación, metoximetoxi, etoximetoxi.

- 45 Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C₁-C₃-haloalcoxi C₁-C₃" se refiere a un radical haloalcoxi C₁-C₃ como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno del radical haloalcoxi C₁-C₃ está reemplazado por -O-alquilo C₁-C₃. Los ejemplos de alcoxi C₁-C₃-haloalcoxi C₁-C₃ incluyen, pero sin limitación, metoxitri-fluoropropiloxi.

- 50 Como se usa en el presente documento, la expresión "di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₆" se refiere a un radical de la fórmula -R_{a1}-N(R_{a2})-R_{a2} donde R_{a1} es un radical alquilo C₁-C₆ como se ha definido anteriormente y cada R_{a2} es un radical alquilo C₁-C₃, que puede ser igual o diferente, como se ha definido anteriormente. El átomo de nitrógeno puede estar enlazado a cualquier átomo de carbono en cualquier radical alquilo. Como se describe en el presente documento, el "dialquilamino C₁-C₃alquilo C₁-C₆" puede estar sustituido con hidroxilo.

- 55 Como se usa en el presente documento, la expresión "di(alquil C₁-C₃alquil)aminoalcoxi C₁-C₆" se refiere a un radical de la fórmula -R_{a1}-N(R_{a2})-R_{a2} donde R_{a1} es un radical alcoxi C₁-C₆ como se ha definido anteriormente y cada R_{a2} es un radical alquilo C₁-C₃, que puede ser igual o diferente, como se ha definido anteriormente.

- 60 Como se usa en el presente documento, la expresión "anillo heterocíclico saturado de 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O o S" incluye piperidilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrotiopiranilo.

- 65 Como se usa en el presente documento, la expresión "anillo heterocíclico no aromático insaturado de 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O o S" incluye, pero sin limitación, tetrahidropiridinilo, dihidropiranilo, dihidrotiopiranilo.

- 70 Como se usa en el presente documento, la expresión "un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S" incluye como ejemplos, pero sin limitación, azetidínilo, oxetanilo, pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo.

- 75 Como se usa en el presente documento, la expresión "anillo heterocíclico saturado de 5 miembros" incluye como ejemplo, pero sin limitación, pirrolidina.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "un anillo saturado de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S" en relación a las realizaciones donde R² y R³ junto con el átomo de N al que están unidos forman dicho anillo, incluye como ejemplos, pero sin limitación, anillos pirrolidina, oxazolidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión un "anillo heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S" incluye anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S como se define en el presente documento. Este también incluye un anillo heterocíclico insaturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "sistema de anillo aromático bicíclico que adicionalmente comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O o S" incluye, pero sin limitación, imidazopiridina e isotiazolopiridina.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "bicicloalquilo C₅-C₈" se refiere a grupos de hidrocarburo bicíclicos que comprenden de 5 a 8 átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitación, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octilo.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" como se usa en la descripción de R^Y, R^X y R^Y juntos, R^{Y2}, R^{Y3}, R^{Y4} incluye sin sustituir o sustituido una o dos veces.

30 Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" según se usa, por ejemplo en la descripción de R^{Y2}, dos R^{Y5}, incluyen sustituido una o dos veces, preferiblemente una vez.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "más de una vez" cuando se refiere al sustituyente R⁴, incluye 2, 3, 4, 5 o 6 veces. Preferiblemente, incluye 2 o 3 veces.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "neoplasias malignas sólidas" se refiere a neoplasias malignas no hematológicas.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "FGFR4" se refiere al receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblastos, también conocido como CD334, JTK2, TKF (ID del gen: 2264).

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "FGF19" se refiere al factor de crecimiento de fibroblastos 19 (ID del gen: 9965)

55 Tal como se usa en el presente documento, el término "KLB" se refiere a la proteína beta-klotho (ID del gen: 152831).

60 Tal como se usa en el presente documento, el término "biomarcadores de la invención" se refiere a cualquiera de FGFR4, KLB y FGF19. Cualquier expresión positiva en FGFR4, KLB y/o FGF19 tal como se describe en el presente documento puede evaluarse mediante métodos conocidos por la persona experta, como por ejemplo RT-qPCR, análisis por transferencia de Western, ELISA, inmunohistoquímica. Por ejemplo, cualquier expresión positiva en FGFR4, KLB y/o FGF19 se puede analizar detectando la expresión de los niveles de ARN de FGFR4, KLB y/o FGF19 o detectar la expresión del producto proteico FGFR4, KLB y/o FGF19 por métodos conocidos por el experto en la materia. Está al alcance del experto en la materia determinar una expresión positiva de FGFR4, FGF19 y/o KLB.

65 Por ejemplo, la expresión positiva en FGFR4, KLB y/o FGF19 se puede evaluar tal como se describe en los ejemplos.

El término "ensayo" se utiliza para referirse al acto de identificar, cribar, hacer un sondeo o determinar, qué acto puede realizarse por cualquier medio convencional. Por ejemplo, se puede analizar una muestra para determinar la presencia de un biomarcador particular utilizando un ensayo ELISA, un análisis por transferencia de Northern, obtención de imágenes, etc. para detectar si un biomarcador específico está presente en la muestra. Los términos "ensayo" y "determinación" contemplan una transformación de la materia, por ejemplo, una transformación de una muestra biológica, por ejemplo, una muestra de sangre u otra muestra de tejido, de un estado a otro sometiendo esa muestra a pruebas físicas. Además, tal como se usa en el presente documento, Los términos "ensayo" y "determinación" se utilizan para referirse a pruebas y/o mediciones. La frase "ensayar una muestra biológica del paciente para detectar la presencia o la expresión positiva de FGF19 o FGF19 y KLB o FGFR4, FGF19 y/o KLB" y similares se usan para referirse a que una muestra puede analizarse (directa o indirectamente) para detectar la presencia o ausencia de un biomarcador dado o para el nivel de un biomarcador particular. Se entenderá que la expresión positiva de un biomarcador FGFR4, KLB y/o FGF19 en una sustancia denota una probabilidad y la ausencia de una sustancia denota una probabilidad diferente, entonces, ya sea la presencia o la ausencia de dicha sustancia, puede usarse para guiar una decisión terapéutica.

Tal como se usa en el presente documento, "seleccionar" y "seleccionado" en referencia a un paciente se usa para

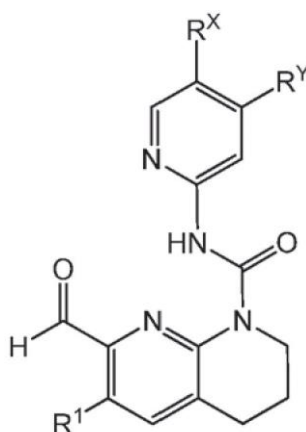
referirse a que un paciente particular se elige específicamente de un grupo más grande de pacientes basándose en (debido a) que el paciente particular tiene un criterio predeterminado. De manera similar, "tratar selectivamente" se refiere a proporcionar tratamiento a un paciente que tiene una enfermedad particular, donde ese paciente se elige específicamente de un grupo más grande de pacientes basándose en que el paciente particular tiene un criterio predeterminado. De manera similar, "administrar selectivamente" se refiere a administrar un fármaco a un paciente que se elige específicamente de un grupo más grande de pacientes basándose en (debido a) que el paciente particular tiene un criterio predeterminado. Seleccionando, tratando selectivamente y administrando selectivamente, se refiere a que un paciente recibe una terapia personalizada basada en la biología particular del paciente, en lugar de recibir un régimen de tratamiento estándar basado únicamente en el paciente que tiene una enfermedad en particular. Seleccionar, en referencia a un método de tratamiento como se usa en el presente documento, no se refiere al tratamiento fortuito de un paciente que tiene el biomarcador, sino que se refiere a la elección deliberada de administrar el tratamiento a un paciente basado en que el paciente tenga una expresión positiva del biomarcador. Por tanto, el tratamiento selectivo difiere del tratamiento estándar, que administra un medicamento particular a todos los pacientes, independientemente de su biomarcador.

Tal como se usa en el presente documento, "probabilidad" y "probablemente" es una medida de la probabilidad de que ocurra un evento. Se puede usar indistintamente con "posibilidad". La probabilidad se refiere a una posibilidad que es más que especulación, pero menos que certeza. Por tanto, un evento es probable si una persona razonable que usa el sentido común, la capacitación o su experiencia concluye que, dadas las circunstancias, un evento es posible. En algunas realizaciones, una vez que se ha comprobado la probabilidad, el paciente puede ser tratado (o continuar el tratamiento, o continuar el tratamiento con un aumento de la dosis) con el compuesto de prueba. En una realización, la "probabilidad" y "probablemente" denotan una posibilidad en porcentaje de la posibilidad de que ocurra un evento.

La frase "mayor probabilidad" se refiere a un aumento en la posibilidad de que ocurra un evento. Por ejemplo, algunos métodos en el presente documento permiten predecir si un paciente mostrará una mayor probabilidad de responder al tratamiento con la molécula de prueba o una mayor probabilidad de responder mejor al tratamiento con la molécula de prueba. En una realización, la probabilidad aumentada significa que hay más del 50 % de posibilidades, más del 60 % de posibilidades, más del 70 % o más del 80 % de posibilidades de que ocurra un evento. Igualmente, una probabilidad reducida significa que la probabilidad es menor del 50 %, menor del 60 %, menor del 70 % o menor del 80 %, respectivamente, de que ocurrirá un evento.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB, o la expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(Ia)

en la que

R^X se selecciona entre halógeno, haloalquilo C₁-C₃, ciano;

R^Y se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₃, hidroxialcoxi C₁-C₃, NR^{Y1}R^{Y2}, alcoxi C₁-C₃alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-haloalcoxi C₁-C₃, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3};

R^{Y1} es hidrógeno y R^{Y2} se selecciona entre alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₆, (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}, haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R^{Y3} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado

entre N, O o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

5 R¹ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³;

R² es alquilo C₁-C₃ y R³ se selecciona entre alquilo C₁-C₃, C(O)-alquilo C₁-C₃ o

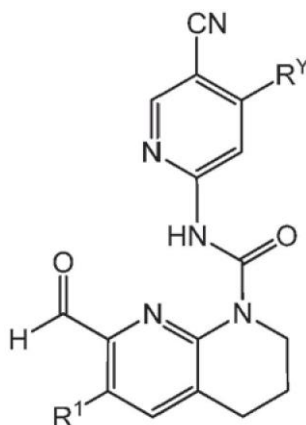
R² y R³, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R⁴;

10 R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)amino o dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman un grupo oxo

para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 o la expresión positiva de FGFR4 y KLB, o la expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB, o la expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(Ia-1)

25 en la que

R^Y se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₃, hidroxialcoxi C₁-C₃, NR^{Y1}R^{Y2}, alcoxi C₁-C₃alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-haloalcoxi C₁-C₃, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3};

30 R^{Y1} es hidrógeno y R^{Y2} es alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄alquilo C₁-C₆, (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}, haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R^{Y3} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

35 R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

R¹ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³;

R² es alquilo C₁-C₃ y R³ se selecciona entre alquilo C₁-C₃, C(O)-alquilo C₁-C₃ o

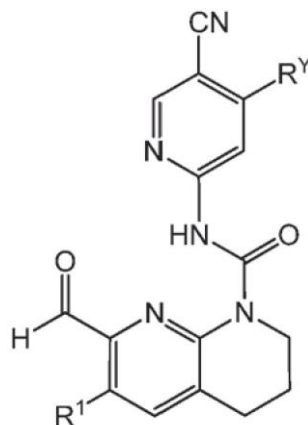
40 R² y R³, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R⁴;

R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)amino o dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman un grupo oxo

45 para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB, o la expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia-1) o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo

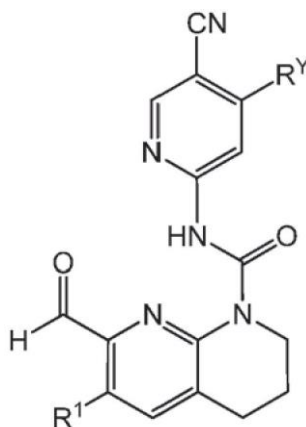


(Ia-1)

- 5 en la que R^Y se selecciona entre NR^{Y1}R^{Y2}, alcoxi C₁-C₃alcoxi C₁-C₃, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3};
 R^{Y1} es hidrógeno y
 R^{Y2} se selecciona entre alquilo C₁-C₆; hidroxialquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con
 hidroxilo; alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₆; (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}; di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-
 10 C₆ sustituido con hidroxilo; bicicloalquilo C₅-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxialquilo C₁-C₃; fenilo sustituido
 con S(O)₂-CH(CH₃)₂; ácido alquilsulfónico C₂-C₃;
 o
 R^{Y1} y R^{Y2}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático, saturado o
 insaturado, de 6 miembros que puede contener un átomo de O, anillo que puede estar sustituido una vez o dos
 15 veces con R^{Y5}; R^{Y3} se selecciona entre quinuclidinilo, un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que
 comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6
 miembros, anillo heterocíclico saturado o aromático que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃ y/u oxo;
 R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado
 entre N, O o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;
 R^{Y5} se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, hidroxilo, di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃,
 20 o
 dos R^{Y5} unidos al mismo átomo de carbono forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo
 heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, anillo
 que está sustituido con alquilo C₁-C₃;
 R^{Y6} y R^{Y7}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático, saturado
 25 o insaturado, de 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;
 R¹ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-
 C₆, CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³, alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₃, CH₂CO₂H, C(O)H;
 R² se selecciona entre alquilo C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃;
 R³ se selecciona entre alquilo C₁-C₃, C(O)alquilo C₁-C₃, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂,
 30 S(O)₂CH₃;
 o
 R² y R³, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros, que comprende
 un heteroátomo adicional seleccionado entre N, N-óxido, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más
 de una vez con R⁴;
 35 R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃)amino, C(O)CH₃, hidroxilo;
 o
 dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo
 heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N,
 O o S;
 40 o
 dos R⁴ unidos al mismo átomo del anillo forman un grupo oxo

para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por expresión la positiva de FGFR4 y
 KLB, o la expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

- 45 En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia-1) o una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo



(Ia-1)

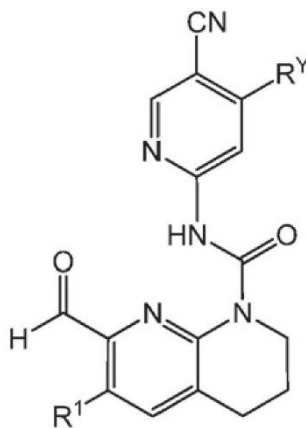
en la que

- 5 R^Y se selecciona entre NR^{Y1}R^{Y2}, alcoxi C₁-C₃alcoxi C₁-C₃, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3};
R^{Y3} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado
entre N, O o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;
R^{Y1} es hidrógeno y R^{Y2} es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₆, (CH₂)₀₋₁-R^{Y4};
10 R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado
entre N, O o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;
R¹ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-
C₆, CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³;
R² es alquilo C₁-C₃ y R³ se selecciona entre alquilo C₁-C₃, C(O)-alquilo C₁-C₃ o
15 R² y R³, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros que comprende
opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o
más de una vez con R⁴;
R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)amino o dos R⁴ unidos al mismo átomo
de carbono forman un grupo oxo

- 20 para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y
KLB, o la expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia-1) o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo

25



(Ia-1)

en la que R^Y se selecciona entre NR^{Y1}R^{Y2}, alcoxi C₁-C₃alcoxi C₁-C₃;
R^{Y1} es hidrógeno y

- 30 R^{Y2} se selecciona entre alquilo C₁-C₆; hidroxialquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con
hidroxilo; alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₆; (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}; di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-

C₆ sustituido con hidroxilo; bicicloalquilo C₅-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxialquilo C₁-C₃; fenilo sustituido con S(O)₂-CH(CH₃)₂; ácido alquilsulfónico C₂-C₃;

o

5 R^{Y1} y R^{Y2}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático, saturado o insaturado, de 6 miembros que puede contener un átomo de O, anillo que puede estar sustituido una vez o dos veces con R^{Y5}; R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

R^{Y5} se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, hidroxilo, di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃,

o

10 dos R^{Y5} unidos al mismo átomo de carbono forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, anillo que está sustituido con alquilo C₁-C₃;

R¹ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³, alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₃, CH₂CO₂H, C(O)H;

15 R² se selecciona entre alquilo C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃;

R³ se selecciona entre alquilo C₁-C₃, C(O)alquilo C₁-C₃, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂, S(O)₂CH₃;

o

20 R² y R³, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros, que comprende un heteroátomo adicional seleccionado entre N, N-óxido, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R⁴;

R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃)amino, C(O)CH₃, hidroxilo;

o

25 dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;

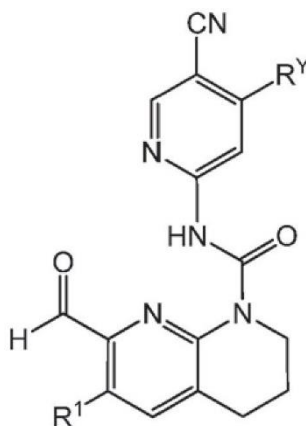
o

dos R⁴ unidos al mismo átomo del anillo forman un grupo oxo

30 para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB, o la expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

35



(Ia-1)

en la que

40 R^Y se selecciona entre NR^{Y1}R^{Y2}, alcoxi C₁-C₃alcoxi C₁-C₃;

R^{Y1} es hidrógeno y R^{Y2} se selecciona entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₆, (CH₂)₀₋₁-R^{Y4};

R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

R¹ se selecciona entre CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³;

45 R² es alquilo C₁-C₃ y R³ se selecciona entre alquilo C₁-C₃, C(O)-alquilo C₁-C₃ o

R² y R³, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R⁴;

R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)amino o dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman un grupo oxo

para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB, o la expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

En una realización, el compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ia-1) usados en la presente invención se selecciona entre

N-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
(R)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
(S)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
(R)-*N*-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19. En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomyosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomyosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomyosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por una expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

5 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

10 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

15 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

20 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

25 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

30 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

35 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

40 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

45 En otra realización de la presente invención, se proporciona (R)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

50 En otra realización de la presente invención, se proporciona (R)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

55 En otra realización de la presente invención, se proporciona (R)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

60 En otra realización de la presente invención, se proporciona (R)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

65

- 5 En otra realización de la presente invención, se proporciona (R)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.
- 10 En otra realización de la presente invención, se proporciona (R)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.
- 15 En otra realización de la presente invención, se proporciona (S)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.
- 20 En otra realización de la presente invención, se proporciona (S)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.
- 25 En otra realización de la presente invención, se proporciona (S)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.
- 30 En otra realización de la presente invención, se proporciona (S)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.
- 35 En otra realización de la presente invención, se proporciona (S)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.
- 40 En otra realización de la presente invención, se proporciona (S)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.
- 45 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.
- 50 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.
- 55 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.
- 60 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.
- 65 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso

en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

5 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

10 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

15 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

20 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

25 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

30 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

35 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

40 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

45 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

50 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

55 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

60 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

65

5 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rhabdomyosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

10 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperacina-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

15 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazina-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

20 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazina-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

25 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazina-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rhabdomyosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

30 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazina-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rhabdomyosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

35 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazina-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rhabdomyosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

40 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazina-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

45 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazina-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

50 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazina-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

55 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazina-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rhabdomyosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

60 En otra realización de la presente invención, se proporciona *N*-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazina-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rhabdomyosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

65

5 En otra realización de la presente invención, se proporciona N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

10 En otra realización de la presente invención, se proporciona N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

15 En otra realización de la presente invención, se proporciona N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

20 En otra realización de la presente invención, se proporciona N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

25 En otra realización de la presente invención, se proporciona N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

30 En otra realización de la presente invención, se proporciona N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

35 En otra realización de la presente invención, se proporciona N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

40 En otra realización de la presente invención, se proporciona (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

45 En otra realización de la presente invención, se proporciona (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

50 En otra realización de la presente invención, se proporciona (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

55 En otra realización de la presente invención, se proporciona (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

60 En otra realización de la presente invención, se proporciona (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rabdiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

65

5 En otra realización de la presente invención, se proporciona (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rhabdomyosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón o cáncer de colon caracterizado por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

10 En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente que tiene neoplasias malignas sólidas, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo debe administrarse al paciente basándose en que dicho paciente tiene expresión positiva de FGFR4 y KLB, o expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

15 En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente que tiene neoplasias malignas sólidas, caracterizado por que

- 20 a. El paciente se selecciona para el tratamiento con un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo basándose en que el paciente tiene expresión positiva de FGFR4 y KLB, o expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19; y
 b. A continuación, al paciente se le administra un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente que tiene neoplasias malignas sólidas, caracterizado por que

- 30 a. Se analiza una muestra biológica de un paciente para determinar la expresión positiva de FGFR4 y KLB, o la expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19; y
 b. al paciente se le administra un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo basándose en la muestra biológica del paciente que tiene expresión positiva de FGFR4 y KLB, o expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

35 En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente que tiene neoplasias malignas sólidas que comprende

- 40 a. Analizar una muestra biológica del paciente
 b. Determinar si la muestra biológica del paciente se caracteriza por una expresión positiva de FGFR4 y KLB, o por una expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o por una expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19, y
 c. Si la muestra biológica se caracteriza por una expresión positiva de FGFR4 y KLB, o por una expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o por una expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19, administrar un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ia-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.

45 En el presente documento se desvela un método para tratar a un paciente que tiene neoplasias malignas sólidas caracterizadas por una expresión positiva de FGFR4 y KLB que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En el presente documento se desvela un método para tratar a un paciente que tiene neoplasias malignas sólidas caracterizadas por una expresión positiva de FGFR4 y FGF19 que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En el presente documento se desvela un método para tratar a un paciente que tiene neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19 que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 En el presente documento se describe un método para tratar selectivamente a un paciente con neoplasias malignas sólidas, que comprende administrar selectivamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente basándose en que el paciente tiene neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB, o la expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

65 En el presente documento se desvela un método para tratar selectivamente a un paciente que tiene neoplasias malignas sólidas con un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que

comprende

- a) Seleccionar al paciente para el tratamiento con un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo basándose en que el paciente tiene expresión positiva de FGFR4 y KLB, o expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19; y
- b) A continuación, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.

En el presente documento se describe un método para tratar selectivamente a un paciente con neoplasias malignas sólidas, que comprende

- a) Analizar una muestra biológica del paciente para determinar la expresión de FGFR4 y KLB, o la expresión de FGFR4 y FGF19, o la expresión de FGFR4, KLB y FGF19

A continuación, administrar selectivamente al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en que la muestra biológica del paciente tiene expresión positiva de FGFR4 y KLB, o expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

En el presente documento se describe un método para tratar selectivamente a un paciente con neoplasias malignas sólidas, que comprende:

- 1) Analizar una muestra biológica del paciente para determinar la expresión de FGFR4 y KLB, o la expresión de FGFR4 y FGF19, o la expresión de FGFR4, KLB y FGF19;
- 2) A continuación, seleccionar al paciente para el tratamiento con un compuesto de la presente invención basándose en que la muestra biológica del paciente tiene expresión positiva de FGFR4 y KLB, o expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19
- 3) A continuación, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.

En una realización de la invención, la muestra biológica se selecciona de una muestra de sangre, plasma y tejido. En una realización de la invención, la expresión positiva de FGF19 se analiza a partir de una muestra de sangre. En una realización de la invención, la expresión positiva de FGF19 se analiza a partir de una muestra de tejido. En una realización de la invención, la expresión positiva de FGFR4 o KLB se analiza a partir de una muestra de tejido.

Los métodos desvelados en el presente documento incluyen la detección de la expresión del producto del gen biomarcador (es decir, los productos génicos FGFR4, KLB, FGF19) en una muestra tomada de un paciente con neoplasias malignas sólidas y puede realizarse mediante la detección de, por ejemplo, ARN transcrito del gen biomarcador tal como ARNm, o polipéptidos codificados por el gen biomarcador. El nivel de expresión del biomarcador puede usarse para predecir si un paciente probablemente responderá a un compuesto tal como se describe en el presente documento. Aquellos pacientes que tienen un mayor nivel de expresión del biomarcador en comparación con un control (al que también se hace referencia en el presente documento como pacientes que tienen una "expresión positiva del biomarcador") se seleccionan para el tratamiento con el compuesto descrito en el presente documento, ya que se predice que dicho paciente tiene una mayor probabilidad de responder a tales compuestos.

Se puede usar cualquier muestra apropiada de células tomada de un paciente con neoplasias malignas sólidas. Generalmente, la muestra de células o la muestra de tejido se obtendrá del sujeto con neoplasias malignas sólidas mediante biopsia o extirpación quirúrgica. En algunos casos, la muestra tomada del paciente con neoplasias malignas sólidas puede ser una muestra de sangre. La muestra de, por ejemplo, tejido, también se puede almacenar en, por ejemplo, RNAlater (Ambion; Austin Tex.) o se puede congelar instantáneamente y almacenar a -80 °C para su uso posterior. La muestra de tejido biopsiado también se puede fijar con un fijador, tal como formaldehído, paraformaldehído o ácido acético/etanol. La muestra de tejido fijada puede embeberse en cera (parafina) o en una resina plástica. La muestra de tejido embebida (o la muestra de tejido congelada) puede cortarse en secciones finas. El ARN o la proteína también se puede extraer de una muestra de tejido fija o embebida en cera o de una muestra de tejido congelada. Una vez que se extrae una muestra de células o una muestra de tejido del sujeto con cáncer, se puede procesar para el aislamiento de ARN o proteína usando técnicas bien conocidas en la técnica y como se describe a continuación.

Un ejemplo de extracción de ARN de una biopsia tomada de un paciente con neoplasias malignas sólidas puede incluir, por ejemplo, lisis de tiocianato de guanidinio seguida de centrifugación CsCl (Chirgwin, et al., Biochemistry 18:5294-5299, 1979). El ARN de células individuales se puede obtener según se describe en los métodos para preparar bibliotecas de ADNc a partir de células individuales (véase, por ejemplo, Dulac, Curr. Top. Dev. Biol. 36:245, 1998; Jena, et al., J. Immunol. Methods 190:199, 1996). En una realización, la población de ARN puede enriquecerse en secuencias de interés. El enriquecimiento se puede lograr, por ejemplo, por hexámeros aleatorios y síntesis de ADNc específica de cebador, o múltiples rondas de amplificación lineal basadas en síntesis de ADNc y transcripción *in vitro* dirigida por molde (véase, por ejemplo, Wang, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 86:9717, 1989; Dulac, et al.,

citado anteriormente; Jena, et al., citado anteriormente).

5 En una realización, el método de ensayo incluye proporcionar una sonda de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos, por ejemplo, al menos 10, 15, 25 o 40 nucleótidos, y hasta la totalidad o casi toda la
 10 secuencia codificante que es complementaria a una porción de la secuencia codificante de una secuencia de ácido nucleico de FGFR4, KLB y FGF19; obtener una muestra de tejido de un mamífero que tiene una célula cancerosa; poner en contacto la sonda de ácido nucleico en condiciones rigurosas con ARN obtenido de una biopsia tomada de un paciente (por ejemplo, en un análisis por transferencia de Northern, ensayo de hibridación *in situ*, PCR, etc.); y determinar la cantidad de hibridación de la sonda con ARN. Los ácidos nucleicos pueden marcarse durante o después del enriquecimiento y/o la amplificación de los ARN.

En los métodos desvelados en el presente documento, la etapa de ensayo puede comprender una técnica como se describe a continuación. Otros ejemplos de ensayo se describen en los ejemplos.

15 Los biomarcadores FGFR4, KLB y FGF19 se pueden analizar utilizando cualquier método conocido en la técnica, como la PCR de transcriptasa inversa (RT-PCR). Este método incluye aislar ARNm utilizando cualquier técnica conocida en la materia, por ejemplo, mediante el uso de un kit de purificación, un conjunto de tampones, y proteasa de fabricantes comerciales, tales como Qiagen. La etapa de transcripción inversa generalmente se realiza usando cebadores específicos, hexámeros aleatorios o cebadores oligo-dT, dependiendo de las circunstancias y el objetivo
 20 del perfil de expresión y el ADNc derivado se puede usar como molde en la reacción de PCR posterior. La RT-PCR TaqMan(R) se puede realizar después utilizando, por ejemplo, un equipo comercialmente disponible.

25 Una variación más reciente de la técnica de RT-PCR es la PCR cuantitativa en tiempo real, que mide la acumulación de productos de PCR a través de una sonda fluorogénica de doble marcaje (por ejemplo, usando la sonda TaqMan(R)). La PCR en tiempo real es compatible tanto con la PCR competitiva cuantitativa, en donde el competidor interno para cada secuencia diana se usa para la normalización, y con la PCR comparativa cuantitativa usando un gen de normalización contenido dentro de la muestra, o un gen constitutivo para RT-PCR. Para detalles adicionales, véase, por ejemplo, Held et al, Genome Research 6:986-994 (1996).

30 En otro ejemplo, se utilizan micromatrices que incluyen una o más sondas correspondientes a uno o más de los genes FGFR4, KLB y FGF19. El método incluye la producción de patrones de hibridación de ácidos nucleicos marcados en la superficie de la matriz. Los patrones de hibridación resultantes de los ácidos nucleicos marcados se pueden visualizar o detectar de diferentes formas, donde la manera de detección concreta seleccionada se basa en la marca concreta del ácido nucleico diana. Los medios de detección representativos incluyen el recuento por centelleo, autorradiografía, medición por fluorescencia, medición calorimétrica, medición de emisión de luz, dispersión de luz, y similares.

35 En otro ejemplo, se puede usar una tarjeta TaqMan® de matriz de baja densidad (TLDA, del inglés *TaqMan® Low Density Array*) que puede incluir una o más sondas correspondientes a uno o más de los genes FGFR4, KLB y FGF19. Este método utiliza una tarjeta microfluidica que realiza reacciones de PCR simultáneas en tiempo real.

40 En un ejemplo, el método de detección utiliza un escáner de matriz disponible comercialmente (Affymetrix, Santa Clara, Calif.). El escáner se controla mediante un sistema informático con una interfaz y herramientas informáticas fáciles de usar. La salida puede importarse directamente o leerse directamente en una variedad de aplicaciones informáticas. Los dispositivos de escaneo se describen en, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.143.854 y 5.424.186.

45 Una vez que se analiza el nivel de expresión del biomarcador, se puede comparar con un control. Un experto en la materia puede determinar un control para la comparación. En un ejemplo, un control se determina eligiendo un valor de expresión que sirva como valor de corte de manera que el valor diferencie entre las muestras de ensayo que tienen una elevada expresión de biomarcadores, una expresión positiva, de los que no. En otro ejemplo, el control puede ser una muestra de prueba tomada de una persona sana o una muestra tal como una muestra de tumor donde los biomarcadores no muestran expresión o no tienen una expresión aumentada por encima de un nivel normal/basal.

50 En un ejemplo, la expresión de cada biomarcador se mide y puede convertirse en un valor de expresión después de la normalización por el nivel de expresión de un gen constitutivo. Estos valores de expresión se pueden usar para generar una puntuación que luego se compara con un punto de corte para seleccionar qué sujetos tienen expresión positiva de biomarcadores y, por lo tanto, es probable que se beneficien del tratamiento con el compuesto como se describe en el presente documento.

55 Como alternativa, la presencia de un producto proteico codificado por los biomarcadores puede analizarse utilizando cualquier método apropiado conocido en la técnica y el nivel de producto proteico puede compararse con un control. Los inmunoensayos ejemplares que pueden realizarse de acuerdo con la invención incluyen inmunoensayo de polarización de fluorescencia (FPIA)₅, inmunoensayo de fluorescencia (FIA), inmunoensayo enzimático (EIA),
 60 inmunoensayo de inhibición nefelométrica (NIA), ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y radioinmunoensayo (RIA). Un grupo indicador o un grupo de marcaje, puede unirse a los anticuerpos del sujeto y se

5 selecciona para satisfacer las necesidades de diversos usos del método que a menudo están dictados por la disponibilidad de los equipos de ensayo y los procedimientos de inmunoensayo compatibles. Los expertos en la técnica conocen las técnicas generales que se utilizarán para realizar los diversos inmunoensayos mencionados anteriormente. Como alternativa, se pueden usar otros métodos, como el análisis por transferencia de Western que incluye la separación electroforética de proteínas en un gel de poli(acrilamida), y después de teñir las proteínas separadas, la cantidad relativa de cada proteína se puede cuantificar evaluando su densidad óptica. Como alternativa, se pueden usar otros métodos como los ensayos de transferencia de puntos, FACS o inmunohistoquímica.

10 Normalmente, los anticuerpos generados contra los biomarcadores de la invención pueden usarse para visualizar la presencia de una proteína de interés y pueden marcarse, por ejemplo, usando una molécula reportera tal como fluoróforos, enzimas, biotina, moléculas quimioluminiscentes, moléculas bioluminiscentes, digoxigenina, avidina, estreptavidina o radioisótopos.

15 Aquellos pacientes que se determina que tienen un elevado nivel de producto de proteína de biomarcador en comparación con un control se citan en el presente documento como que tienen una expresión positiva de biomarcador.

20 En una realización de la invención, las neoplasias malignas sólidas son de un cáncer seleccionado de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rhabdomiocarcinoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de colon.

25 En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas caracterizadas por la expresión positiva de FGFR4 y KLB, o por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19 o por la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

En una realización de la invención, el cáncer se selecciona de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rhabdomiocarcinoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de colon.

30 En una realización adicional, la composición comprende al menos dos vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en el presente documento. Para los fines de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, los solvatos e hidratos generalmente se consideran composiciones. Preferentemente, los vehículos farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse en forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes tamponantes, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes y tampones, etc.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con uno o más de:

- 45 a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
 b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol;
 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona;
 50 d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y
 e) absorbentes, colorantes, saporíferos y edulcorantes.

En una realización, las composiciones farmacéuticas son cápsulas que comprenden solo el principio activo.

55 Los comprimidos pueden recubrirse con una película o recubrirse entéricamente según los métodos conocidos en la técnica. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires, soluciones o dispersión sólida. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones sabrosas y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato de sodio, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos están sin recubrir o

recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionan una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizadores, agentes humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente el 0,1-75 %, o contienen aproximadamente el 1-50 %, del principio activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para suministro transdérmico incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos se encuentran en forma de un vendaje que comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para liberar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, en la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para la administración mediante aerosol o similar. Dichos sistemas de administración tópica serán en particular apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. Por lo tanto, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluyendo formulaciones cosméticas, ya conocidas en la técnica. Éstas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Como se usa en el presente documento, una aplicación tópica también puede pertenecer a una aplicación por inhalación o intranasal. Puede suministrarse convenientemente en forma de polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de un componente mixto, por ejemplo, con fosfolípidos) de un inhalador de polvo seco o una presentación en aerosol de una recipiente presurizado, bomba, pulverización, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

La composición farmacéutica usada en la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de principio o principios activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de la misma que se va a tratar. Un médico, clínico o veterinario con experiencia en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el avance del trastorno o enfermedad.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben interpretarse como que son limitaciones a la misma. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma por métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, EM, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de partida, componentes básicos, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles en el mercado o pueden producirse por métodos de síntesis orgánicas conocidos para alguien con una habilidad habitual en la técnica. Además, los compuestos de la presente invención pueden producirse por métodos de síntesis orgánica conocidos para el experto en la materia que se muestran en los siguientes ejemplos.

Abreviaturas

Abreviatura	Descripción
ac.	acuoso
conc.	concentrado
DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
dba	dibencilidenoacetona
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina, N-etil-N-isopropilpropan-2-amina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Hexadeuterodimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
IEN-EM	Espectroscopía de masas con ionización por electronebulización
h	hora
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
KHMDS	Hexametildisilazida potásica
l/ml	litro/mililitro
CL-EM	Cromatografía líquida y espectrometría de masas
LHMDS	Hexametildisilazida de litio
M	molar
min	minutos
pf	Punto de fusión
MO	microondas
pm	Peso molecular
m/z	relación masa a carga
NBS	N-bromosuccinimida
NIS	N-yodosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidinona, 1-metil-2-pirrolidinona
RMN	Resonancia magnética nuclear
org.	orgánico
FI	Fase inversa
sat.	saturado
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
T _R o Tr	Tiempo de retención (si no se indica, en minutos)
UPLC	Cromatografía líquida de ultra rendimiento

Detalles analíticos

5

RMN: Las mediciones se realizaron en un espectrómetro *Bruker Ultrashield™ 400* (400 MHz), *Bruker Ultrashield™ 600* (600 MHz), *400 MHz DRX Bruker CryoProbe* (400 MHz) o un *500 MHz DRX Bruker CryoProbe* (500 MHz) usando o sin usar trimetilsilano como patrón interno. Los desplazamiento químicos (valores de δ) se indican en ppm campo abajo a partir de tetrametilsilano, los patrones de división del espectro se designan como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuadruplete (c), multiplete, señales sin resolver o de más solapamiento (*m*), señal ancha (a). Los disolventes se dan entre paréntesis.

10

15

DSC: se realizaron mediciones de DSC usando un DSC Q2000 (TA Instruments, New Castle, DE, Estados Unidos de América) equipado con un sistema de refrigeración DSC Refrigerated (TA Instruments, New Castle, DE, Estados Unidos de América). Los datos se trataron matemáticamente usando el software residente Universal Analysis®. La calibración para la temperatura y calor de fusión se realizó con indio como material de referencia. Las muestras se analizaron en bandejas de aluminio abiertas y se exploraron bajo una purga con nitrógeno con una tasa de calentamiento de 10 °C/min de 20 a 300 °C.

20

ES 2 756 748 T3

UPLC-EM 1:

Sistema: Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ.

5 Columna: Acquity HSS T3 1,8 μm , 2,1 x 50 mm.

Flujo: 1,2 ml/min. Temperatura de la columna: 50 °C.

10 Gradiente: de 2 a 98 % de B en 1,4 min, A = agua + 0,05 % de ácido fórmico + acetato amónico 3,75 mM, B = acetonitrilo + 0,04 % de ácido fórmico.

UPLC-EM 3:

Sistema: Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ.

15

Columna: Acquity HSS T3 1,8 μm , 2,1 x 50 mm.

Flujo: 1,0 ml/min. Temperatura de la columna: 60 °C.

20 Gradiente: de 5 a 98 % de B en 1,4 min, A = agua + 0,05 % de ácido fórmico + acetato amónico 3,75 mM, B = acetonitrilo + 0,04 % de ácido fórmico.

UPLC-EM 6:

25 Sistema: Waters Acquity Ultra Performance con detector Waters SQ.

Columna: Acquity HSS T3 1,8 μm , 2,1 x 50 mm.

Flujo: 1,0 ml/min. Temperatura de la columna: 60 °C.

30

Gradiente: de 5 a 98 % de B en 1,4 min, A = agua + 0,05 % de ácido fórmico + acetato amónico 3,75 mM, B = acetonitrilo + 0,04 % de ácido fórmico.

UPLC-EM 7:

35

Sistema: Waters Acquity Ultra Performance con detector Waters SQ.

Columna: Acquity HSS T3 1,8 μm , 2,1 x 50 mm.

40 Flujo: 1,0 ml/min. Temperatura de la columna: 60 °C.

Gradiente: de 5 a 98 % de B en 1,4 min, A = agua + 0,05 % de ácido fórmico + acetato amónico 3,75 mM, B = acetonitrilo + 0,04 % de ácido fórmico.

45 **Métodos preparativos:**

Sistema de cromatografía ultrarrápida:

Sistema: Teledyne ISCO, CombiFlash Rf.

50

Columna: cartuchos preempaquetados RediSep® Rf.

Las muestras se absorbieron sobre Isolute o sobre gel de sílice o se aplicaron en forma de soluciones.

55 Cromatografía de fluidos supercríticos (SFC 1):

Sistema: sistema prep. Waters SFC 100 con un detector de matriz de fotodiodos Waters 2998 (PDA) y un detector de masas Waters 3100.

60 Dimensiones de la columna: 250 x 30 mm.

Columnas:

Fabricante	código	Nombre	Tamaño de partícula	Tamaño de poro
Princeton	PPU	Propil-piridil-urea	5 µm	100 Å
	4EP	4 Etilpiridina	5 µm	60 Å
	DEAP	Dietilaminopropilo	5 µm	60 Å
Reprosil	NH2	Amino	5 µm	100 Å
	DNH	Diamino	5 µm	100 Å
	SiOH	Sílice	5 µm	100 Å
Waters	Hilic	Atlantis Silica OBD	5 µm	100 Å

Flujo: 100 ml/min, contrapresión 120 bar

- 5 Gradiente: gradiente de elusión optimizado usando CO₂ supercrítico/MeOH.

HPLC de fase inversa (FI 4):

Sistema: sistema de HPLC preparativa Gilson con sistema de recogida accionado por UV (254 nm).

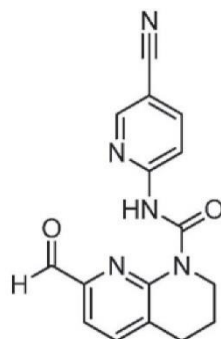
10

Columna: Sunfire Prep C18 OBD 5 µm, 30 x 100 cm, temperatura 25 °C

Gradiente: gradiente de 5-40 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,1 % de TFA durante 20 minutos, caudal de 30 ml/min.

15

Ejemplo 3: *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.



- 20 Una solución de *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (intermedio 2, 150 mg, 0,424 mmol) en THF (3 ml) se trató con agua (2,25 ml) y HCl conc. (0,75 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO₃ ac. sat. (desprendimiento de gas) y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, de 100:0 a 0:100 de heptanos/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,86 (s, 1H), 9,96 (d, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 4,30 - 3,96 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,03-1,90 (m, 2H). (UPLC-EM 1) T_r 0,98 min; IEN-EM 308,1 [M+H]⁺.

- 30 Intermedio 2: *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

Una solución de 7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de fenilo (intermedio 3, 262 mg, 0,798 mmol) y 2-amino-5-cianopiridina (190 mg, 1,60 mmol) en THF (7,5 ml) a -15 °C en una atmósfera de argón se trató gota a gota con LHMDS (1 M en THF, 1,60 ml, 1,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 25 min y después se inactivó mediante la adición de NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, de 100:0 a 0:100 de heptanos/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (UPLC-EM 1) T_r 1,09 min; IEN-EM 354,1 [M+H]⁺.

40

Intermedio 3: 7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de fenilo.

Una solución de 7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (intermedio 4, 2 g, 9,60 mmol) y carbonato de difenilo (4,11 g, 19,21 mmol) en THF (40 ml) a -15 °C se trató con LHMDS (1 M en THF, 13,3 ml, 13,3 mmol) durante

0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat., se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 80 g, de 100:0 a 25:75 de heptanos/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 (d, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 4H), 5,17 (s, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 2H), 3,26 (s, 6H), 2,83 (t, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H).

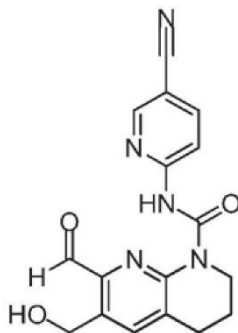
Intermedio 4: 7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

- 10 Se usó el procedimiento descrito en J. Org. Chem., 2004, 69 (6), págs. 1959-1966. En un reactor de tanque de presión de 5 l (5 atm) se puso 2-(dimetoximetil)-1,8-naftiridina (intermedio 5, 200 g, 979 mmol), etanol (3 l), PtO₂ (12 g). El reactor se evacuó y se enjuagó tres veces con nitrógeno, seguido de purga con hidrógeno. La mezcla se agitó durante una noche a 23 °C en una atmósfera de hidrógeno. Esta reacción se repitió cuatro veces. Los sólidos se retiraron por filtración y la mezcla resultante se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,14 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,47 - 6,41 (m, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 3,23 (s, 6H), 2,64 (t, 2H), 1,73-1,79 (m, 2H).

Intermedio 5: 2-(dimetoximetil)-1,8-naftiridina.

- 20 Se usó el procedimiento descrito en J. Org. Chem., 2004, 69 (6), págs. 1959-1966. En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 20 l se puso 2-aminopiridin-3-carbaldehído (1000 g, 8,19 mol), 1,1-dimetoxipropan-2-ona (1257 g, 10,64 mol), etanol (10 l) y agua (2 l). Esto se siguió de la adición gota a gota de una solución de hidróxido sódico (409,8 g, 10,24 mol) en agua (1000 ml) con agitación a 0-15 °C. La solución se agitó durante 3 h a 0-20 °C y después se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con 3 x 1200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se lavó con 3 x 300 ml de hexano y el sólido se recogió por filtración. Esto dio como resultado el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (dd, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,41 (s, 6H).

- 30 **Ejemplo 27**: *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.



A partir del intermedio 25, se hizo reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 18.

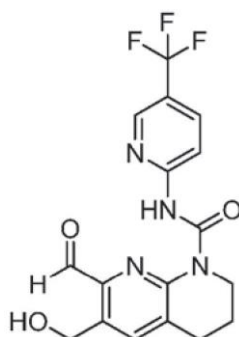
- 35 La RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) indicó una mezcla parcialmente solapada del compuesto del título (menor) y el lactol de anillo de 5 miembros correspondiente (Principal) en una proporción ~1:3,1 según se determinó mediante integración de las señales a 13,93 y 13,48 ppm. Principal: δ 13,48 (s, 1H), 8,77 - 8,74 (m, 1H), 8,31 - 8,20 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,09 - 5,01 (m, 1H), 4,95 - 4,87 (m, 1H), 4,06 - 3,88 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,02 - 1,86 (m, 2H); menor: 13,93 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,82 - 8,78 (m, 1H), 8,31 - 8,20 (m, 2H), 8,06 - 8,01 (m, 1H), 5,51 (t, 1H), 4,95 - 4,87 (m, 2H), 4,06 - 3,88 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,02 - 1,86 (m, 2H). (UPLC-EM 3) t_R 0,81, 0,86; IEN-EM 338,1, 338,1 [M+H]⁺.

Intermedio 25: *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

- 45 A una solución de 6-bromo-*N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (intermedio 2H, 171 mg, 0,396 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C, se añadió MeLi (1,6 M en Et₂O, 0,247 ml, 0,396 mmol), la solución se agitó durante 5 min. Después, se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 0,272 ml, 0,435 mmol) y la solución se agitó durante 20 min. Después, se añadió DMF (0,184 ml, 2,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl ac. sat. y se extrajo dos veces con DCM. Después, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice Gold de 12 g, de 100:0 a 0:100 de heptanos/EtOAc). Las fracciones que contenían *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml) y DCM (1,5 ml) y se trató con NaBH₄ (5,32 mg, 0,141 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se vertió en NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con DCM (3 x). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre

Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, de 100:0 a 0:100 de heptanos/EtOAc), seguido de una cromatografía de fase inversa (cartucho C18 de 13 g, 0,1 % de TFA en de 80:20 a 0:100 de agua/acetonitrilo). Las fracciones que contenían el producto se trataron con Na₂CO₃ ac. sat., se concentraron hasta que el disolvente orgánico se hubo eliminado, se extrajeron con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de una resina incolora. (UPLC-EM 3) T_r 0,92 min; IEN-EM 384,1 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 18: 7-formil-6-(hidroximetil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.



Una solución de 7-(dimetoximetil)-6-(hidroximetil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (intermedio 14, 18 mg, 0,042 mmol) en THF (0,8 ml) se trató con agua (0,6 ml) y HCl conc. (0,2 ml) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ ac. sat. (desprendimiento de gas), se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se trituró con 10:1 de EtOAc/heptanos, se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

La RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) indicó una mezcla parcialmente solapada del compuesto del título (menor) y el lactol de anillo de 5 miembros correspondiente (Principal) en una proporción ~1:2,1 según se determinó mediante integración de las señales a 13,87 y 13,38 ppm. δ Principal: 13,38 (s, 1H), 8,69 - 8,66 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,19 (td, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,19 (dd, 1H), 5,09 - 5,01 (m, 1H), 4,94 - 4,87 (m, 1H), 4,06 - 3,89 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 2H); Menor: 13,87 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,75 - 8,72 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,19 (td, 1H), 8,03 (s, 1H), 5,50 (t, 1H), 4,94 - 4,87 (m, 2H), 4,06 - 3,89 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 2H).

(UPLC-EM 1) t_R 0,97, 1,05; IEN-EM 381,1, 381,1 [M+H]⁺.

Intermedio de Referencia 14: 7-(dimetoximetil)-6-(hidroximetil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

Una solución de 6-bromo-7-(dimetoximetil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (intermedio 2D, 100 mg, 0,210 mmol) en THF (2 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón se trató gota a gota con n-BuLi (1,5 M en hexano, 0,309 ml, 0,463 mmol). La solución de color pardo resultante se agitó durante 2 min y después se añadió DMF (0,1 ml, 1,29 mmol). La solución de color amarillo resultante se agitó a -78 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl ac. sat., se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, de 100:0 a 0:100 de heptanos/EtOAc), las fracciones que contenían 7-(dimetoximetil)-6-formil-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida se concentraron para dar un sólido de color blanco. Este material se disolvió en MeOH (2 ml) y DCM (1 ml), se trató a temperatura ambiente con NaBH₄ (6,36 mg, 0,168 mmol) y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, de 100:0 a 0:100 de heptanos/EtOAc), las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (UPLC-EM 1) T_r 1,10 min; IEN-EM 421,0 [M+H]⁺.

Intermedio de Referencia 2D: 6-bromo-7-(dimetoximetil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

A partir del intermedio 11 y 5-(trifluorometil)piridin-2-amina, se hizo reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermedio 2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,56 (s, 1H), 8,70 - 8,75 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,91 - 3,98 (m, 2H), 3,39 (s, 6H), 2,85 (t, 2H), 1,86 - 1,96 (m, 2H).

Intermedio 11: 6-bromo-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de fenilo.

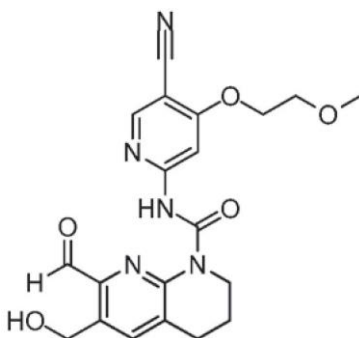
Una solución de 6-bromo-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (intermedio 12, 2,28 g, 7,94 mmol) y

carbonato de difenilo (2,13 g, 9,93 mmol) en THF (40 ml) a -17 °C se trató gota a gota durante 5 min con LHMDs (1 M en THF, 8,34 ml, 8,34 mmol). La mezcla de reacción de color amarillo se agitó durante 30 min, se inactivó con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 80 g, de 100:0 a 0:100 de heptanos/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,19 - 7,28 (m, 3H), 5,46 (s, 1H), 3,80 - 3,87 (m, 2H), 3,29 (s, 6H), 2,84 (t, 2H), 1,90 - 2,00 (m, 2H).

Intermedio de Referencia 12: 6-bromo-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 3 l se puso 7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (intermedio 4, 114,6 g, 550,3 mmol) en acetonitrilo (2 l). Esto se siguió en porciones de la adición de NBS (103 g, 578 mol) con agitación a 25 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se diluyó con 1000 ml de éter dietílico. La mezcla se lavó con 3 x 100 ml de hielo/agua. La fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de éter dietílico y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1 x 100 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: (EN, m/z): 286,03 [M+H]⁺. RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 1,86 - 1,94 (2H, m), 2,70 - 2,74 (2H, m), 3,9 - 3,43 (2H, m), 3,47 (6H, s), 5,23 (1H, s), 5,58 (1H, s), 7,29 (1H, s).

Ejemplo 39: N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.



A una solución de 6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (intermedio 37, 98 mg, 0,171 mmol) en THF (1 ml) y H₂O (1 ml) se añadió HCl conc. (0,5 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM (2 x). Después, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La trituración del material en bruto en EtOAc/heptanos, seguido de secado al vacío produjo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

La RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) indicó una mezcla parcialmente solapada del compuesto del título (menor) y el lactol de anillo de 5 miembros correspondiente (Principal) en una proporción ~1:2,8 según se determinó mediante integración de las señales a 13,90 y 13,42 ppm. δ Principal: 13,42 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,02 - 7,10 (m, 1H), 6,14 - 6,23 (m, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,86 - 4,94 (m, 1H), 4,29 - 4,38 (m, 2H), 3,88 - 4,03 (m, 2H), 3,71 - 3,77 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 1,86 - 2,00 (m, 2H). Menor: 13,90 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 5,51 (t, 1H), 4,86 - 4,94 (m, 2H), 4,29 - 4,38 (m, 2H), 3,88 - 4,03 (m, 2H), 3,71 - 3,77 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 1,86 - 2,00 (m, 2H).

(UPLC-EM 3) t_R 0,87, 0,91; IEN-EM 412,2, 412,2 [M+H]⁺.

Intermedio 37: 6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

A una solución de 6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de fenilo (intermedio 38, 206 mg, 0,436 mmol) y 6-amino-4-(2-metoxietoxi)nicotinonitrilo (intermedio 20, 93 mg, 0,479 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C se añadió lentamente LHMDs (1 M en THF, 0,959 ml, 0,959 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl ac. sat. y se extrajo dos veces con DCM. Después, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, de 100:0 a 50:50 de heptanos/EtOAc), seguido de cromatografía de fase inversa (cartucho C18 de 43 g, 0,1 % de TFA en 90:10 a 0:100 de agua/acetonitrilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. (UPLC-EM 3) T_r 1,59 min; IEN-EM 572,3 [M+H]⁺.

Intermedio 38: 6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de fenilo.

A una solución de 6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (intermedio 39,

8,49 g, 24,1 mmol) y carbonato de difenilo (5,42 g, 25,3 mmol) en THF (130 ml) a -78 °C se añadió lentamente LHMDs (1 M en THF, 25,3 ml, 25,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl ac. sat. y se extrajo dos veces con DCM. Después, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 330 g, de 100:0 a 50:50 de heptanos/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 (s, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,19 - 7,27 (m, 3H), 5,17 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,80 - 3,86 (m, 2H), 3,27 (s, 6H), 2,84 (t, 2H), 1,91 - 2,02 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

10 Intermedio 39: 6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

A una solución de (2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metanol (intermedio 40, 6,5 g, 27,3 mmol) en DCM (100 ml) y DMF (25 ml) a 0 °C se añadieron DIPEA (7,15 ml, 40,9 mmol), *terc*-butilclorodimetilsilano (4,93 g, 32,7 mmol) y DMAP (0,067 g, 0,546 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se vertió en NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 120 g, de 95:5 a 0:100 de heptanos/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro que solidificó por completo después de un periodo de reposo para dar un polvo de color blanquecino. (UPLC-EM 3) T_r 1,10 min; IEN-EM 353,3 [M+H]⁺.

20 Intermedio 40: (2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metanol.

A una solución de 2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-carbaldehído (intermedio 41, 10 g, 38,2 mmol) en MeOH (120 ml) y DCM (60 ml) se añadió NaBH₄ (1,16 g, 30,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se inactivó lentamente con NH₄Cl ac. sat. y se concentró hasta que los disolventes orgánicos se habían eliminado casi por completo. La mezcla resultante se extrajo con DCM (4x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 330 g, de 100:0 a 45:55 de DCM/(9/1 de DCM/MeOH)) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. (UPLC-EM 3) T_r 0,38 min; IEN-EM 239,2 [M+H]⁺.

30 Intermedio 41: 2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-carbaldehído.

A una solución de 6-bromo-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (intermedio 12, 15,0 g, 52,2 mmol) en THF (400 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón, se añadió MeLi (1,6 M en Et₂O, 32,6 ml, 52,2 mmol), la solución se agitó durante 5 min, después se añadió lentamente *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 35,9 ml, 57,5 mmol) y la solución se agitó durante 20 min. Se añadió THF (100 ml) a la reacción a -78 °C. A continuación, se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 49,0 ml, 78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min, después se añadió de nuevo *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 6,53 ml, 10,45 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a -78 °C. Se añadió DMF (2,10 ml, 27,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 min, después se dejó calentar a temperatura ambiente, se vertió en NH₄Cl ac. sat. y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. (UPLC-EM 3) T_r 0,63 min; IEN-EM 237,2 [M+H]⁺.

45 Intermedio 12: 6-bromo-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 3 l se puso 7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (intermedio 4, 114,6 g, 550,3 mmol) en acetonitrilo (2 l). Esto se siguió en porciones de la adición de NBS (103 g, 578 mol) con agitación a 25 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se diluyó con 1000 ml de éter dietílico. La mezcla se lavó con 3 x 100 ml de hielo/agua. La fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de éter dietílico y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1 x 100 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: (EN, m/z): 286,03 [M+H]⁺. RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 1,86 - 1,94 (2H, m), 2,70 - 2,74 (2H, m), 3,9 - 3,43 (2H, m), 3,47 (6H, s), 5,23 (1H, s), 5,58 (1H, s), 7,29 (1H, s).

55 Intermedio 20: 6-amino-4-(2-metoxietoxi)nicotinonitrilo.

Una solución de KHMDS en se añadió THF (1 M, 48,1 ml, 48,1 mmol) a una solución de 2-metoxietanol (1,68 g, 21,88 mmol) en THF (90 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 minutos, se añadió 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (intermedio 21, 3,00 g, 21,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre NH₄Cl acuoso saturado y EtOAc, se extrajo con EtOAc (2 x), las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se trituró con EtOAc y el compuesto del título obtenido por filtración en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1H), 6,91 (s. a., 2H), 6,03 (s, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).

65

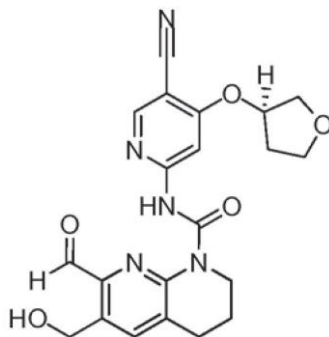
Intermedio 21: 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo.

Se desgasificaron 4-fluoro-5-yodopiridin-2-amina (intermedio 22, 240 g, 1 mol), cianuro de cinc (125 g, 1,05 mol), cinc (13 g, 0,2 mol), Pd₂(dba)₃ (25 g, 25 mmol) y dppf (55 g, 0,1 mol) en DMA (800 ml) y se cargaron en un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ al 5 % (2 l), se extrajo con EtOAc (4 x 600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH al 5 % (1 l), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a 700 ml. La fase orgánica resultante se eluyó a través de una columna de gel de sílice con EtOAc (1,7 l). El filtrado orgánico combinado se lavó con HCl 2 M (3 x 800 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 10 con NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 500 ml). El DCM se combinado secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (eluyendo con 10:1 a 3:2 de pentano:EtOAc), seguido de recristalización en 3/1 de pentano/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, 1H), 7,40 (s, 2H), 6,34 (d, 1H).

Intermedio 22: 4-fluoro-5-yodopiridin-2-amina.

Una suspensión de 4-fluoropiridin-2-amina (336 g, 2,5 mol) y NIS (745 g, 2,75 mol) en MeCN (9 l) se trató con TFA (114 g, 1 mol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 l), se lavó con Na₂S₂O₃ ac. sat. (2 x 5 l) y salmuera (4 x 5 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por recristalización en EtOAc/pentano (1/10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (d, 1H), 6,45 (s, 2H), 6,33 (d, 1H).

Ejemplo 49: (R)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.



A partir del intermedio 37H, se hizo reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39. (UPLC-EM 3) T_r 0,85, 0,90; IEN-EM 424,2, 424,2 [M+H]⁺.

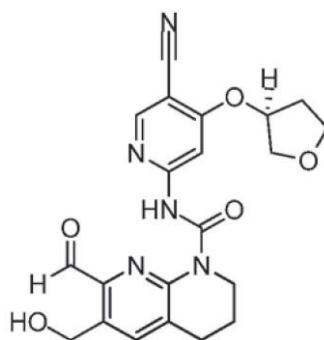
Intermedio 37H: (R)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

A partir de los intermedios 38 y 47, se hizo reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermedio 37. (UPLC-EM 3) T_r 1,59 min; IEN-EM 584,3 [M+H]⁺.

Intermedio 47: (R)-6-amino-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)nicotinonitrilo.

Se trató (R)-tetrahidrofurano-3-ol (161 mg, 1,82 mmol) a temperatura ambiente con KHMDS (1 M en THF, 1,09 ml, 1,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 min. Después, la mezcla se añadió a una solución de 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (intermedio 21, 50 mg, 0,365 mmol) en NMP (0,5 ml). La solución de color oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 50 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, de 100:0 a 0:100 de DCM/(DCM/(9/1 de NH₃ 1 M en MeOH))) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. (UPLC-EM 3) T_r 0,48 min; IEN-EM 206,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 50: (S)-N-(5-ciano-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.



A partir del intermedio 37I, se hizo reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 39. (UPLC-EM 3) T_r 0,85, 0,89; IEN-EM 424,2, 424,2 [M+H]⁺.

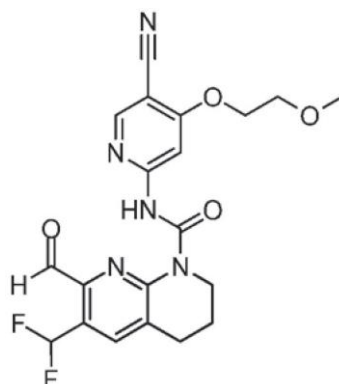
5

Intermedio 37I: (S)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

A partir de los intermedios 38 y 47, se hizo reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermedio 37. (UPLC-EM 3) T_r 1,59 min; IEN-EM 584,3 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 63: *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.



15

A partir del intermedio 37L, se hizo reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,66 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57 (t, 1H), 4,33 - 4,39 (m, 2H), 3,97 - 4,05 (m, 2H), 3,72 - 3,78 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 1,93 - 2,03 (m, 2H). (UPLC-EM 3) T_r 1,16; IEN-EM 432,2 [M+H]⁺.

20

Intermedio 37L: *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

A partir de los intermedios 54 y 20, se hizo reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermedio 37. (UPLC-EM 3) T_r 1,25 min; IEN-EM 478,2 [M+H]⁺.

25

Intermedio 54: 6-(difluorometil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de fenilo.

A una solución de 7-(dimetoximetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de fenilo (intermedio 51B, 100 mg, 0,281 mmol) en DCM (2,5 ml) se añadió DAST (0,185 ml, 1,40 mmol), la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se añadió DAST (0,037 ml, 0,281 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo dos veces con DCM. Después, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, de 95:5 a 50:50 de heptanos/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de una resina de color amarillo. (UPLC-EM 3) T_r 1,19 min; IEN-EM 379,5 [M+H]⁺.

35

A continuación se indica una síntesis alternativa de 6-(difluorometil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de fenilo:

Una solución de LHMDS en THF (1,6 M, 6,64 ml, 10,63 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 6-(difluorometil)-7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (intermedio 101, 1,7 g, 6,25 mmol) y carbonato de difenilo (1,41 g, 6,57 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C, después durante

40

18 h a temperatura ambiente, se repartió entre NH₄Cl acuoso saturado y DCM, se extrajo con DCM (2 x), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se preabsorbió sobre Isolute y se purificó por cromatografía de fase normal usando una columna de sílice RediSep® de 40 g, eluyendo con un gradiente de heptano a 50 % de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(UPLC-EM 7) T_r 1,19 min; IEN-EM 379,4 [M+H]⁺.

Intermedio 51B: 7-(dimetoximetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de fenilo.

10 A partir del intermedio 41, se hizo reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermedio 51. (UPLC-EM 3) T_r 1,08 min; IEN-EM 357,2 [M+H]⁺.

Intermedio de Referencia 51: 7-(dimetoximetil)-6-yodo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de fenilo.

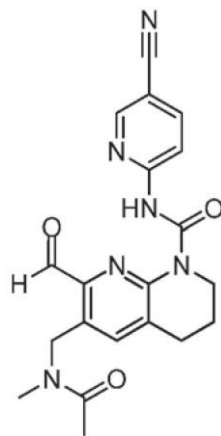
15 Una solución de 7-(dimetoximetil)-6-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (intermedio 52, 97 mg, 0,290 mmol) y carbonato de difenilo (74,6 mg, 0,348 mmol) en THF (2,5 ml) a -78 °C se trató con LHMDS (1 M en THF, 0,334 ml, 0,334 mmol) y se agitó durante 2 h. Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 min, se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con DCM (2 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 12 g, de 100:0 a 0:100 de heptanos/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(UPLC-EM 3) T_r 1,19 min; IEN-EM 455,1 [M+H]⁺.

Intermedio de Referencia 52: 7-(dimetoximetil)-6-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

25 Una solución de 7-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (intermedio 4, 1 g, 4,8 mmol) en MeCN (15 ml) se trató con NIS (1,13 g, 5,04 mmol), se agitó durante 4 h en un matraz cubierto con una lámina de aluminio. Después, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se trató con Et₂O y DCM, se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 80 g, de 100:0 a 0:100 de heptanos/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo 68: *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.



35 A partir del intermedio 59, se hizo reaccionar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,91 (s, 0,75H), 13,89 (s, 0,25H), 10,12 (s, 0,75H), 10,09 (s, 0,25H), 8,85 - 8,78 (m, 1H), 8,31 - 8,19 (m, 2H), 7,58 (s, 0,75H), 7,55 (s, 0,25H), 4,95 (s, 0,5H), 4,87 (s, 1,5H), 4,04 - 3,94 (m, 2H), 3,02 - 2,91 (m, 4,25H), 2,83 (s, 0,75H), 2,12 (s, 2,25H), 2,00 - 1,89 (m, 2,75H). mezcla 3:1 de rotámeros.

Intermedio 59: *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

45 A una solución de *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((metilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (intermedio 60, 14,5 mg, 0,037 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió Et₃N (10,2 μl, 0,073 mmol) y anhídrido acético (6,9 μl, 0,073 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se vertió en NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM (2 x). Después, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, de 100:0 a 0:100 de DCM/(9/1 de DCM/MeOH)) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

(UPLC-EM 3) T_r 0,98 min; IEN-EM 439,3 [M+H]⁺.

Intermedio 60: *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((metilamino)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

5 Un tubo se cargó con clorhidrato de metilamina (7,79 mg, 0,115 mmol), seguido de metilamina (2 M en MeOH, 0,058 ml, 0,115 mmol) y NaCNBH₃ (14,5 mg, 0,231 mmol). Después, se añadió una suspensión de *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (intermedio 36, 22 mg, 0,058 mmol) en MeOH (1 ml), el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se concentró hasta que los disolventes orgánicos se habían eliminado casi por completo. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (3 x). Después, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 4 g, de 100:0 de 50:50 de DCM/9/1 de (DCM/(NH₃ 7 M en MeOH))) para dar el compuesto del título en forma de una resina de color amarillo. (UPLC-EM 3) T_r 0,72 min; IEN-EM 397,3 [M+H]⁺.

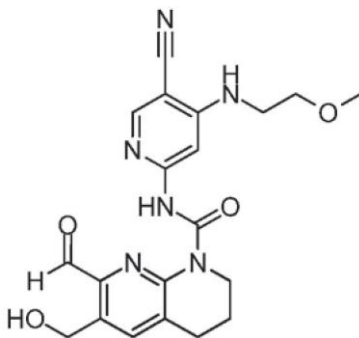
Intermedio 36: *N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

15 A una solución de 6-bromo-*N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (intermedio 2H, 300 mg, 0,694 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C, se añadió MeLi (1,6 M en Et₂O, 0,434 ml, 0,694 mmol), la solución se agitó durante 5 min, después se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 0,477 ml, 0,763 mmol) y la solución se agitó durante 20 min. Después, se añadió DMF (0,322 ml, 4,16 mmol), la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl ac. sat. y se extrajo dos veces con DCM. Después, la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (Cartucho de gel de sílice Gold de 40 g, de 95:5 a 0:100 de heptanos/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un polvo incoloro. (UPLC-EM 3) T_r 1,10 min; IEN-EM 382,2 [M+H]⁺.

Intermedio 2H: 6-bromo-*N*-(5-cianopiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

A partir del intermedio 11 y 2-amino-5-cianopiridina, se hizo reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermedio 2. (UPLC-EM 1) T_r 1,18 min, IEN-EM 432,0, 434,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 80: *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.



35 Una solución de 6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-*N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (intermedio 74, 3,10 g, 5,43 mmol) en THF (40 ml) se trató con H₂O (30 ml), seguido de la adición gota a gota de HCl conc. (10 ml) y se agitó durante 40 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ ac. sat. (desprendimiento de gas) y después se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con EtOAc (25 ml) y se sometió al ultrasonidos hasta que se obtuvo una suspensión de color blanco. Después, se añadió heptanos (25 ml) y la suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó con heptanos y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

40 La RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) indicó una mezcla parcialmente solapada del compuesto del título (menor) y el lactol de anillo de 5 miembros correspondiente (Principal) en una proporción ~1:2,5 según se determinó mediante integración de las señales a 13,52 y 13,01 ppm. δ Principal: 13,01 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,16 (dd, 1H), 5,04 (dd, 1H), 4,92 - 4,85 (m, 1H), 4,01 - 3,87 (m, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,30 - 3,28 (m, 3H), 2,87 (t, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 2H); Menor: 13,52 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 5,47 (t, 1H), 4,92 - 4,85 (m, 2H), 4,01 - 3,87 (m, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,30 - 3,28 (m, 3H), 2,96 (t, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 2H).

(UPLC-EM 3) T_r 0,82, IEN-EM 411,2, [M+H]⁺.

Intermedio 74: 6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-*N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

55

Una solución de 6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(dimetoximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de fenilo (intermedio 38, 2,98 g, 6,29 mmol) y 6-amino-4-((2-metoxietil)amino)nicotinonitrilo (intermedio 75, 1,10 g, 5,72 mmol) en THF (45 ml) a -70 °C (baño de hielo seco/2-PrOH, temperatura interna) en una atmósfera de argón se trató con LHMDs (1 M en THF, 12,6 ml, 12,6 mmol). La solución resultante se agitó con refrigeración durante 35 min.

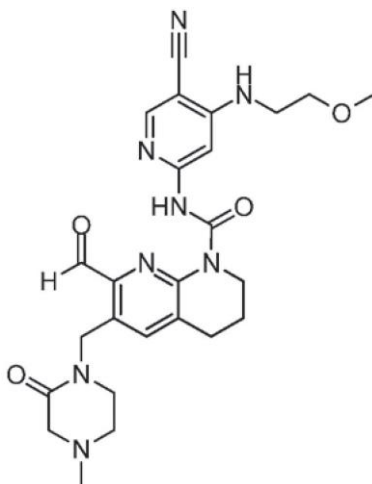
5 Después, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a -25 °C, antes de enfriarse de nuevo a -70 °C. La solución resultante se inactivó con NH₄Cl ac. sat., se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo dos veces con 1:1 de EtOAc/heptanos. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 80 g, de 100:0 a 0:100 de heptanos/EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se secaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (UPLC-EM 3) T_r 1,60; IEN-EM 571,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ 13,81 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,07 - 3,99 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,52 - 3,38 (m, 11H), 2,86 (t, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

15 **Intermedio 75:** 6-amino-4-((2-metoxietil)amino)nicotinonitrilo.

Una solución de 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (intermedio 21, 1,10 g, 8,02 mmol) en DMA (20 ml) se trató con 2-metoxietilamina (2,07 ml, 24,1 mmol) y DIPEA (4,20 ml, 24,1 mmol), se calentó a 50 °C y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (cartucho de gel de sílice de 24 g, de 100:0 a 0:100 de heptanos/EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se secaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

25 A continuación se indica una síntesis alternativa de 6-amino-4-((2-metoxietil)amino)nicotinonitrilo: A N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (intermedio 287, 7 g) se añadió HCl acuoso al 30-36 % (40 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se controló por cromatografía hasta una conversión completa. Después, la solución se basificó a pH = 9-10 con una solución al 20-30 % de NaOH y se filtró para dar un sólido de color blanco. El sólido se añadió a acetato de etilo (15 ml) y se calentó a 50-55 °C para formar una solución transparente. Después, la solución se enfrió a 3-6 °C, se agitó durante 2-3 h y se filtró. Después, la torta de filtro se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 6,15 (t, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,24 (c, 2H). (UPLC-EM 3) T_r 0,62; IEN-EM 193,1 [M+H]⁺.

35 **Ejemplo 83:** N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.



40 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,40 ml) a una solución de N-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (intermedio 80, 470 mg, 0,808 mmol) en THF (3 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado, la mezcla se extrajo con DCM (3 x), las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se sometió a ultrasonidos con EtOAc (6 ml) y pentano (6 ml) y después se filtró. Después, el sólido de color blanco obtenido se disolvió en DCM (6 ml), se añadió EtOAc (3 ml), la solución se calentó, se cerró herméticamente y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 h. La filtración y el secado dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,43 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,96 (t, a, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,96 - 3,90 (m, 2H), 3,52 - 3,46 (m, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 2H), 2,61 - 2,56 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,95 - 1,85 (m, 2H).

(UPLC-EM 6) Tr 0,70, IEN-EM 507,2, [M+H]⁺.

Las siguientes sales se prepararon a partir de la forma de base libre anterior de *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida mediante precipitación con los contraiones adecuados.

Malato con estequiometría 1:1 (pm 640,66), p.f. (DSC) 181,1 °C (comienzo): Se añadió acetona (2 ml) a una mezcla de ácido málico (26,4 mg, 0,197 mmol) y *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (100 mg, 0,197 mmol) y la mezcla se calentó en un minibloque con ciclos de calentamiento-enfriamiento de 55 a 5 °C durante 7 ciclos repetidos (tasa de calentamiento: 1,5 °C/min, tasa de enfriamiento: 0,25 °C/min). El sólido de color blanco se recogió mediante centrifugación y se secó durante 18 h a 40 °C para dar la sal del título.

Tartrato con estequiometría 1:0,5 (pm 581,72), p.f. (DSC) 176,7 °C (comienzo). Una solución de ácido tartárico (75,7 mg) en metanol (5 ml) se preparó a temperatura ambiente (0,1 M). Después, se añadió una porción de la solución 0,1 M de ácido tartárico en acetona (2 ml) a una suspensión de *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (100 mg) en metanol (4 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 1 minuto, después se calentó a 55 °C con agitación durante 2 h. Después, el sólido de color blanco se recogió por filtración, lavando 2x con metanol (2 ml) y se secó durante 18 h a 40 °C al vacío para dar la sal del título.

Tartrato con estequiometría 1:1 (pm 656,66), p.f. (DSC) 169,9 °C (comienzo): Una solución de ácido tartárico (75,7 mg) en acetona (5 ml) se preparó a temperatura ambiente (0,1 M). Después, se añadió una porción de la solución 0,1 M de ácido tartárico en acetona (2 ml) a una suspensión de *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (100 mg) en metanol (4 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 1 minuto, después se calentó a 55 °C con agitación durante 2 h. Después, el sólido de color blanco se recogió por filtración, lavando 2x con acetona (2 ml) y se secó durante 18 h a 40 °C al vacío para dar la sal del título.

Citrato con estequiometría 1:0,5 (pm 602,73), p.f. (DSC) 168,4 °C (comienzo): Una solución de ácido cítrico (96,9 mg) en acetona (5 ml) se preparó a temperatura ambiente (0,1 M). Después, se añadió una porción de la solución 0,1 M de ácido cítrico en acetona (2 ml) a una suspensión de *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (100 mg) en metanol (4 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 1 minuto, después se calentó a 55 °C con agitación durante 2 h. Después, el sólido de color blanco se recogió por filtración, lavando 2x con acetona (2 ml) y se secó durante 18 h a 40 °C al vacío para dar la sal del título.

Citrato con estequiometría 1:1 (pm 698,70), p.f. (DSC) 168,8 °C (comienzo): Una solución de ácido cítrico (96,9 mg) en acetona (5 ml) se preparó a temperatura ambiente (0,1 M). Después, se añadió una porción de la solución 0,1 M de ácido cítrico en acetona (2 ml) a una suspensión de *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (100 mg) en acetona (4 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 1 minuto, después se calentó a 55 °C con agitación durante 2 h antes de enfriar lentamente a temperatura ambiente. Después, el sólido de color blanco se recogió por filtración, lavando 2x con acetona (2 ml) y se secó durante 18 h a 40 °C al vacío para dar la sal del título.

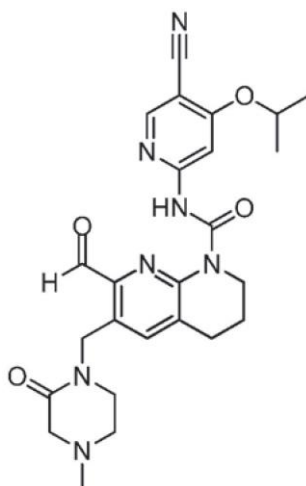
Como alternativa, se puso *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (6,5 g, 12,83 mmol) en un matraz reactor de 4 bocas y 500 ml. Se añadieron 49 ml de ácido acético glacial y la suspensión resultante se agitó a 23 °C hasta que se obtuvo una mezcla transparente. En un matraz separado, se disolvió ácido 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxílico anhidro (2,59 g, 13,47 mmol, 1,05 equiv.) en 49 ml de ácido acético glacial a 50 °C hasta que se obtuvo una solución transparente. Después, esta solución se añadió, a 23 °C, a la solución de *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida preparada previamente. Esta mezcla se agitó durante 30 min a 23 °C y después se añadió gota a gota durante 1 h a 192 ml de acetato de etilo calentado a 75 °C. La temperatura permaneció constante durante la adición. Al final de la adición, la temperatura de la mezcla se enfrió lentamente a 23 °C y se dejó 16 h a esta temperatura con agitación cuidadosa. La suspensión se enfrió a 5-10 °C y se filtró. La torta se lavó con 15 ml de acetato de etilo y 15 ml de acetona. La torta húmeda (aprox. 8,5 g) se transfirió a un matraz de 500 ml que contenía 192 ml de acetona seca. La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 24 h. La suspensión se filtró y la torta se lavó 2 veces con 15 ml de acetona seca, después se secó a 50 °C al vacío durante varias horas para dar la sal del título.

Intermedio 80: *N*-(5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

Se añadió gota a gota una solución de 6-amino-4-((2-metoxietil)amino)nicotinonitrilo (intermedio 75, 481 mg, 2,50 mmol) en DMF anhidra (1,5 ml) durante 10 minutos a una mezcla de di(1H-1,2,4-triazol-1-il)metanona (410 mg, 2,50 mmol) y DMF (1,5 ml) enfriada a 0 °C. Después de agitar durante 45 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se

dejó calentar a temperatura ambiente y, después de 90 minutos más a temperatura ambiente, se añadió una solución de 1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona (intermedio 81,418 mg, 1,00 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 17,5 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de MeOH y se evaporó. El residuo se aplicó a una columna de sílice RediSep® de 80 g como una solución en DCM y se purificó por cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente de DCM a MeOH al 2 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,50 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,93 (t, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,94 - 3,89 (m, 2H), 3,54 - 3,50 (m, 2H), 3,40 - 3,35 (m, 2H), 3,38 (s, 6H), 3,29 (s, 3H), 3,20 - 3,16 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,86 - 2,80 (m, 2H), 2,61 - 2,55 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,94 - 1,88 (m, 2H). (UPLC-EM 6) T_r 0,72; IEN-EM 553,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 92: N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.



Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,15 ml) a una solución de N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-((dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (intermedio 95, 188 mg, 0,301 mmol) en THF (1,1 ml) y agua (0,4 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, se comprobó que la reacción estaba completa mediante HPLC/EM y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado, la mezcla se extrajo con DCM (3 x), las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo en bruto se sometió a ultrasonidos con EtOAc (6 ml) y pentano (6 ml) y después se filtró. Después, el sólido de color blanco obtenido se calentó y se sometió a ultrasonidos con EtOAc añadido (3 ml). La filtración de la suspensión enfriada y el secado dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,78 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,83 (septuplete, 1H), 3,99 - 3,95 (m, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,94 - 2,90 (m, 2H), 2,61 - 2,56 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,36 (d, 6H). (UPLC-EM 6) registrado en MeOH, T_r 0,83 y 0,88, IEN-EM 492,3 y 534,3, [M+H]⁺ y [M+MeOH+H]⁺.

Las siguientes sales se prepararon a partir de la forma de base libre anterior de N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida mediante precipitación con los contraiones adecuados.

Sal tartrato con estequiometría 1:1 (pm 641,63): Una solución de ácido L-(+)-tartárico en acetona (0,1 M, 2,03 ml, 0,203 mmol) se añadió a una suspensión de N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (100 mg, 0,203 mmol) en acetona (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 55 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 3 h y se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El precipitado de color blanco que se formó, se lavó con acetona y se secó para dar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,80 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,86 (septuplete, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,00 - 3,95 (m, 2H), 3,31 - 3,26 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,96 - 2,91 (m, 2H), 2,67 - 2,62 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,97 - 1,89 (m, 2H), 1,40 (d, 6H). **Sal tosilato con estequiometría 1:1** (pm 663,75): Una solución de ácido tósico en acetona (0,1 M, 2,03 ml, 0,203 mmol) se añadió a una suspensión de N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (100 mg, 0,203 mmol) en acetona (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 55 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 3 h y se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La solución se dejó en reposo abierta al aire durante 18 h y el precipitado que se formó, se lavó con acetona y se secó para dar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,81 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,86 (septuplete, 1H), 4,02 - 3,98 (m, 2H), 3,58 - 3,53 (a, m, 2H), 3,41 (a, s, 2H), 2,96 - 2,92 (m, 2H), 2,91 (a, s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,41 (d, 6H).

Sal citrato con estequiometría 1:1 (pm 683,68): Una solución de ácido cítrico en acetona (0,1 M, 2,03 ml, 0,203 mmol) se añadió a una suspensión de N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (100 mg, 0,203 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó con un baño a 65 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 10 min y se enfrió lentamente a 5 °C. El precipitado de color blanco que se formó, se recogió, se añadieron acetona (5 ml) y EtOH (1 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a 5 °C, se filtró y se secó para dar el compuesto del título.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,82 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,86 (septuplete, 1H), 4,01 - 3,97 (m, 2H), 3,33 - 3,28 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,97 - 2,93 (m, 2H), 2,74 (d, 2H), 2,72 - 2,67 (m, 2H), 2,65 (d, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,99 - 1,91 (m, 2H), 1,40 (d, 6H).

Intermedio 95: N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

Una mezcla de 1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona (intermedio 81, 268 mg, 0,641 mmol), (5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)carbamato de fenilo (intermedio 96, 834 mg, 1,122 mmol) y DMAP (7,83 mg, 0,064 mmol) en acetonitrilo (2,6 ml) se calentó a reflujo durante 3,5 h. La mezcla de reacción se evaporó y se aplicó a una columna de sílice RediSep de 24 g como una solución en DCM y se purificó por cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente de DCM a MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

(UPLC-EM 6) T_r 0,92; IEN-EM 538,7 [M+H]⁺.

Intermedio 96: (5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)carbamato de fenilo.

Se añadió gota a gota cloroforniato de fenilo (3,89 ml, 31,0 mmol) a una mezcla de 6-amino-4-isopropoxinicotinonitrilo (intermedio 97, 2,5 g, 14,11 mmol) y piridina (2,51 ml, 31,0 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se añadió más cantidad de piridina (2,51 ml, 31,0 mmol), antes de agitar durante 12 h más y después se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O y el producto se obtuvo por filtración en forma de un sólido de color beige. (UPLC-EM 7) T_r 1,09; IEN-EM 298,2 [M+H]⁺.

Intermedio 97: 6-amino-4-isopropoxinicotinonitrilo.

Una solución de KHMDS (87 g, 438 mmol) se añadió en porciones a una solución de propan-2-ol (26,3 g, 438 mmol) en THF (250 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 min, se añadió una solución de 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (intermedio 21, 30 g, 219 mmol) en THF (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre NH₄Cl acuoso saturado y EtOAc, se extrajo con EtOAc (2 x), las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se trituró con Et₂O y el producto se obtuvo por filtración en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,64 (septuplete, 1H), 1,31 (d, 6H). (UPLC-EM 7) T_r 0,61; IEN-EM 178,1 [M+H]⁺.

Intermedio 81: 1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona.

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,10 g, 14,61 mmol) a una mezcla de 2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-carbaldehído (intermedio 41, 2,30 g, 9,74 mmol), diclorhidrato de 2-((2-aminoetil)(metil)amino)acetato de etilo (intermedio 82, 2,6 g, 14,61 mmol) y trietilamina (6,75 ml, 48,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 21 h a temperatura ambiente y se añadió más cantidad de triacetoxiborohidruro sódico (2,6 g, 9,74 mmol). Después de 4 h más de agitación a temperatura ambiente, se añadió de nuevo más cantidad de triacetoxiborohidruro sódico (1,3 g, 4,87 mmol) y la reacción se mantuvo a 4 °C durante 2,5 días. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃, la mezcla se extrajo con DCM (3 x), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se aplicó a una columna de sílice RediSep® de 120 g como una solución en DCM y se purificó por cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente de DCM a MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, COCl₂) δ 7,08 (s, 1H), 5,30 (s, a, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,40 (s, 6H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,71 - 2,64 (m, 2H), 2,58 - 2,50 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,98 - 1,82 (m, 2H).

(UPLC-EM 6) T_r 0,33; IEN-EM 335,3 [M+H]⁺.

Intermedio 82: diclorhidrato de 2-((2-aminoetil)(metil)amino)acetato de etilo.

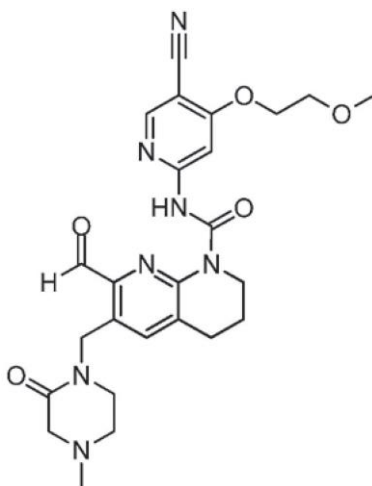
Se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml) a una solución de 2-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)(metil)amino)acetato de etilo (intermedio 83, 3,05 g, 11,13 mmol) en THF (20 ml) y EtOH (100 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó, se añadió etanol (20 ml), se evaporó, se añadió más cantidad de etanol (50 ml) y después se agitó a 60 °C durante 70 min. Después, la mezcla de reacción enfriada se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un cristal de

color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, a, 3H), 4,19 (c, 2H), 4,26 - 4,15 (m, 2H), 3,44 (s, a, 2H), 3,21 (s, a, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,21 (t, 3H).

Intermedio 83: 2-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)(metil)amino)acetato de etilo.

5 Se añadió bromoacetato de etilo (1,27 ml, 11,48 mmol) a una mezcla de (2-(metilamino)etil)carbamato de *tert*-butilo (2,0 g, 11,48 mmol), trietilamina (4,81 ml) y THF (24 ml) a 0 °C. Después de agitar 24 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado y DCM, se extrajo 2x con DCM, las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, COCl₂) δ 5,20 (s, a, 1H), 4,18 (c, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,22 - 3,16 (m, 2H), 2,65 - 2,61 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,24 (t, 3H).

Ejemplo 101: N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.



Se añadió ácido clorhídrico (4 M, 8,6 ml) a una solución de N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (intermedio 107, 950 mg, 1,72 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado, la mezcla se extrajo con DCM (3 x), las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se agitó con EtOAc durante 20 minutos, después se diluyó con heptano y después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,83 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,38 - 4,32 (m, 2H), 4,01 - 3,95 (m, 2H), 3,79 - 3,73 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,97 - 2,91 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,98 - 1,92 (m, 2H).
(UPLC-EM 6) T_r 0,81 min, IEN-EM 508,2, [M+H]⁺.

30 Las siguientes sales se prepararon a partir de la forma de base libre anterior de N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida mediante precipitación con los contraiones adecuados.

Malato con estequiometría 1:1 (pm 641,63): Una solución de ácido L-málico (39,6 mg, 0,296 mmol) en acetona (3 ml) se añadió gota a gota a una solución de N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (150 mg, 0,296 mmol) en acetona (2 ml) a temperatura ambiente y después la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla enfriada se dejó abierta a la atmósfera hasta que el volumen se redujo a 3 ml, después se cerró herméticamente y se mantuvo durante 18 h a 4 °C. Después, el sólido se recogió por filtración, lavando con Et₂O, y se secó durante 18 h a 40 °C al vacío para dar la sal del título en forma de un sólido de color beige.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,78 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,33 - 4,26 (m, 2H), 4,20 (t, 1H), 3,98 - 3,92 (m, 2H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,26 - 3,22 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,63 - 2,51 (m, 3H), 2,42 - 2,36 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 2H).

45 **Tosilato con estequiometría 1:1** (pm 679,75): Una solución de ácido para-toluenosulfónico (49,1 mg, 0,258 mmol) en acetona (3 ml) se añadió gota a gota a una solución de N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (131 mg, 0,258 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. Después de completarse la adición, se añadió más cantidad de diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Después, el sólido de color blanco se recogió por filtración, lavando con acetona, y se secó durante 18 h a 40 °C al vacío para dar la sal del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,78 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,36 - 4,30 (m, 2H), 4,00 - 3,95 (m, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 3,53 - 3,48 (s, a, 2H), 3,34 - 3,23 (m, 8H), 2,92 - 2,85 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,97 - 1,90 (m, 2H).

- 5 **Tartrato con estequiometría 1:1** (pm 657,63): Una solución de ácido L-(+)-tartárico (44 mg, 0,296 mmol) en acetona (5 ml) se añadió a una suspensión de N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (150 mg, 0,296 mmol) en acetona (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min, se decantó para retirar una pequeña cantidad de material insoluble y se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío a 50 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,78 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,33 - 4,26 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,98 - 3,92 (m, 2H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,27 - 3,23 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,63 - 2,59 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,96 - 1,88 (m, 2H).

- 15 **Sal citrato con estequiometría 1:1** (pm 699,68): Una solución de ácido cítrico (0,1 M, 1,97 ml, 0,197 mmol) se añadió a una suspensión de N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (100 mg, 0,197 mmol) en acetona (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 55 °C durante 3 h, se enfrió lentamente a temperatura ambiente, el precipitado de color blanco se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título.

- 20 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,84 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,38 - 4,32 (m, 2H), 4,02 - 3,96 (m, 2H), 3,79 - 3,73 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,98 - 2,92 (m, 2H), 2,74 (d, 2H), 2,73 - 2,68 (m, 2H), 2,65 (d, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,99 - 1,93 (m, 2H).

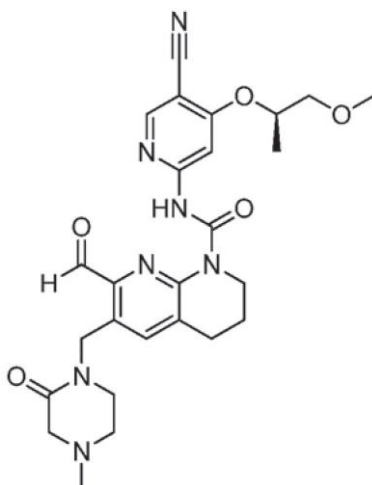
- 25 **Intermedio 107:** N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-(dimetoximetil)-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

- 30 Una mezcla de 1-((2-(dimetoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona (intermedio 81, 1,03 g, 3,08 mmol), (5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)carbamato de fenilo (intermedio 108, 2,19 g, 6,16 mmol) y DMAP (753 mg, 6,16 mmol) en DMA (15 ml) se calentó a 90 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre EtOAc y, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (FI 4) y las fracciones que contenían el producto se repartieron entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. Después, el residuo se trituró con una mezcla de DCM, Et₂O y heptano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (UPLC-EM 7) T_r 0,80; IEN-EM 554,4 [M+H]⁺.

- 35 **Intermedio 108:** (5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)carbamato de fenilo.

- 40 Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (4,93 ml, 39,3 mmol) a una mezcla de 6-amino-4-(2-metoxietoxi)nicotinonitrilo (intermedio 20, 3,45 g, 17,86 mmol) y piridina (6,35 ml, 79 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y después se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se trituró con EtOAc y el producto se obtuvo por filtración en forma de un sólido de color blanco. (UPLC-EM 7) T_r 0,97; IEN-EM 314,3 [M+H]⁺.

- 45 **Ejemplo 205:** (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.



A partir de los intermedios 145 y 81, se acoplaron de una manera análoga al intermedio 236, pero usando DMF en lugar de THF, y se desprotegió de una manera análoga al Ejemplo 201. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,84 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,34 (d, 3H). (UPLC-EM 6) T_r 0,82 min, IEN-EM 522,2 [M+H]⁺.

Las siguientes sales se prepararon a partir de la forma de base libre anterior de (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida mediante precipitación con los contraiones adecuados. Tartrato con estequiometría 1:1 (pm 671,66): Una solución de ácido L-(+)-tartárico en acetona (0,1 M, 2,0 ml, 0,200 mmol) se añadió a una suspensión de (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (103 mg, 0,197 mmol) en acetona (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 55 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 2,5 h con ultrasonidos y después se enfrió lentamente a 5 °C. El precipitado que se formó, se recogió por filtración y se secó al vacío a 40 °C para dar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,83 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).

Tosilato con estequiometría 1:1 (pm 693,78): Una solución de ácido tósico en acetona (0,1 M, 2,0 ml, 0,200 mmol) se añadió a una suspensión de (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (100 mg, 0,192 mmol) en acetona (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 55 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 2,5 h con ultrasonidos y después se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Después de reposar durante 18 h a 5 °C, se añadió n-hexano (6 ml), el sólido se recogió por filtración y después se secó al vacío para dar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,80 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,36 (a, m, 5H), 3,32 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).

Citrato con estequiometría 1:1 (pm 713,71): Una solución de ácido cítrico en acetona (0,1 M, 2,0 ml, 0,200 mmol) se añadió a una suspensión de (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (100 mg, 0,192 mmol) en acetona (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 55 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 2,5 h con ultrasonidos y después se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Después de reposar durante 18 h a 5 °C, el sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona y después se secó al vacío para dar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,81 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,73 (d, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,64 (d, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).

Malato con estequiometría 1:1 (pm 655,58): Una solución de ácido L-málico en acetona (0,1 M, 2,0 ml, 0,200 mmol) se añadió a una suspensión de (R)-N-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida (100 mg, 0,192 mmol) en acetona (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 55 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 2,25 h con ultrasonidos y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió n-hexano (6 ml), el sólido se recogió por filtración y después se secó al vacío para dar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13,84 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).

Intermedio 145: (5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)carbamato de (R)-fenilo.

Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (1,53 ml, 12,2 mmol) a una mezcla de (R)-6-amino-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)nicotinonitrilo (intermedio 146, 1,37 g, 5,55 mmol) y piridina (0,99 ml, 12,2 mmol) en THF (60 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y se añadieron más cantidades de piridina (0,98 ml, 12,2 mmol) y cloroformiato de fenilo (1,53 ml, 12,2 mmol). Después de agitar durante 36 h más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O y el producto se obtuvo por filtración en forma de un sólido de color blanco. (UPLC-EM 6) T_r 1,04; IEN-EM 328,4 [M+H]⁺.

Intermedio 146: (R)-6-amino-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)nicotinonitrilo.

Una solución de KHMDs en THF (1 M, 43,8 ml, 43,8 mmol) se añadió a una solución de (R)-1-metoxipropanol (4,3 ml, 43,8 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera positiva de argón. Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió gota a gota una solución de 6-amino-4-fluoronicotinonitrilo (intermedio 21, 3,0 g, 21,88 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 65 h a temperatura ambiente, se repartió entre NH₄Cl acuoso y EtOAc, se extrajo 2x con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se trituró con

Et₂O para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1H), 6,82 (s, a, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,48 (d, 2H), 1,24 (d, 3H).

Intermedio de Referencia 236: N-(5-cianopiridin-2-il)-2-(dimetoximetil)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-carboxamida.

Una mezcla de 2-(dimetoximetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepina (intermedio 237, 35 mg, 0,154 mmol), (5-cianopiridin-2-il)carbamato de fenilo (intermedio 240, 122 mg, 0,509 mmol) y DMAP (28,3 mg, 0,231 mmol) en THF (1,7 ml) se calentó a reflujo durante 23 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material en bruto se aplicó a una columna de sílice RediSep® de 40 g y se purificó por cromatografía de fase normal, eluyendo con 99:1 de DCM/MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se trituró con Et₂O y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con MeOH para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (UPLC-EM 6) T_r 1,06; IEN-EM 368,1 [M+H]⁺.

Intermedio de Referencia 237: 2-(dimetoximetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepina.

Un vial de microondas se cargó con una mezcla de 2-formil-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 238, 415 mg, 1,277 mmol) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (110 mg, 0,573 mmol) en MeOH (64 ml), se cerró herméticamente y después se calentó a 135 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre NaHCO₃ ac. sat. y EtOAc. La fase ac. se extrajo con EtOAc (2 x), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material en bruto se aplicó a una columna de sílice RediSep® de 120 g y se purificó por cromatografía de fase normal, eluyendo con EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. (UPLC-EM 6) T_r 0,60; IEN-EM 223,1 [M+H]⁺.

Intermedio de Referencia 238: 2-formil-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo.

Se burbujeó ozono a través de una mezcla de 2-vinil-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 239, 470 mg, 1,66 mmol) en DCM (6,5 ml) a -78 °C. Después de 15 minutos, el ozonuro intermedio se trató con sulfuro de dimetilo (0,86 ml, 11,62 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color pardo claro. (UPLC-EM 6) T_r 1,04; IEN-EM 277,1 [M+H]⁺.

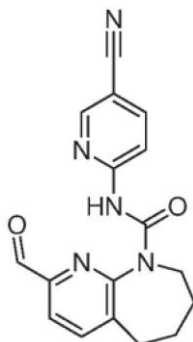
Intermedio de Referencia 239: 2-vinil-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo.

Una mezcla desgasificada de 2-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (690 mg, 2,44 mmol), trifluoro(vinil)borato potásico (344 mg, 2,44 mmol), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (199 mg, 0,244 mmol) y Cs₂CO₃ (2,00 g, 6,1 mmol) en THF (50 ml) y H₂O (10 ml) se calentó a 80 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material en bruto se aplicó a una columna de sílice RediSep® de 120 g y se purificó por cromatografía de fase normal, eluyendo con 1:3 de EtOAc/heptanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. (UPLC-EM 6) T_r 1,18; IEN-EM 275,2 [M+H]⁺.

Intermedio de Referencia 240: (5-cianopiridin-2-il)carbamato de fenilo.

A partir de 2-amino-5-cianopiridina, se hizo reaccionar de una manera análoga a la preparación del intermedio 108. (UPLC-EM 6) T_r 0,92; IEN-EM 240,1 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 201: N-(5-cianopiridin-2-il)-2-formil-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-carboxamida



Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,65 ml) a una solución de N-(5-cianopiridin-2-il)-2-(dimetoximetil)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-carboxamida (intermedio de referencia 236, 29 mg, 0,079 mmol) en THF (0,9 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ ac. sat. y la mezcla se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se trituró con Et₂O para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,00 (s a, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). (UPLC-EM 6) T_r 0,93 min, IEN-EM 322,1 [M+H]⁺.

Ensayo de proliferación celular

Ensayo de proliferación con tinción con azul de metileno (MBS): El efecto de los compuestos sobre la proliferación celular se evalúa utilizando células de carcinoma hepatocelular HuH-7 obtenidas de la Japanese Collection of Research Bioresources Cell Bank (N.º de Cat. JCRB0403) y cultivándolas en el medio recomendado por el proveedor (glucosa alta en DMEM (Amimed N.º de Cat. 1-26F01-I), suero de ternera fetal al 10 % (Invitrogen N.º de Cat. 16140-071), Piruvato de sodio 1 mM (Amimed N.º de Cat. 5-60F00-H), 1x penicilina/estreptomicina (Amimed N.º de Cat. 4-01F00-H)) a 37 °C en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 %. De manera específica, se sembraron 5000 células/pocillo en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos (TPP N.º de Cat. 92696) en un volumen de medio total de 100 µl/pocillo y se añadieron diluciones de compuesto crecientes o DMSO 24 horas después por triplicado. 72 horas después de la adición del compuesto, las células se fijaron añadiendo 25 µl/pocillo de glutaraldehído al 20 % (Sigma Aldrich N.º de Cat. G400-4) y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las células se lavaron tres veces con H₂O, 200 µl/pocillo y se tiñeron con 100 µl/pocillo de azul de metileno al 0,05 % (ABCR GmbH N.º de Cat. AB117904) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las células se lavaron 3 veces con H₂O, 200 µl/pocillo y luego se lisaron agregando 200 µl/pocillo de HCl al 3 % (Fluka N.º de Cat. 84422) durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación. La densidad óptica se midió a A650 nm. Se determinó la concentración de compuesto que proporciona el 50 % de inhibición de la proliferación con respecto a las células tratadas con DMSO (CI₅₀) utilizando el programa informático XLFit.

El efecto de los compuestos sobre la proliferación celular usando células de carcinoma hepatocelular Hep 3B2.1-7, células de cáncer gástrico FU97, células de carcinoma hepatocelular JHH7 o células de carcinoma hepatocelular JHH6 se evaluó como anteriormente. Hep 3B2.1-7, FU97, JHH7 o JHH6 se obtienen de la Japanese Collection of Research Bioresources Cell Bank. Las células Hep 3B2.1-7 se cultivan en EMEM + FCS al 10 % + piruvato de Na 1 mM + L-glutamina 2 mM y se siembran a 2000 células/pocillo para el ensayo de proliferación. Las células FU97 se cultivan en DMEM con alto contenido de glucosa + FCS al 10 % + piruvato de Na 1 mM + L-glutamina 4 mM + ITS a 1x y se siembran a 2000 células/pocillo para el ensayo de proliferación. Las células JHH6 y JHH7 se cultivan en E de William + FCS al 10 % + L-glutamina 2 mM y se siembran a 3000 células para el ensayo de proliferación.

Ensayo CellTiter Glo (CTG): El efecto funcional de los compuestos sobre la proliferación celular se evalúa utilizando células de carcinoma hepatocelular HuH-7 obtenidas de la Japanese Collection of Research Bioresources Cell Bank (N.º de Cat. JCRB0403) y cultivadas en el medio recomendado por el proveedor (DMEM alto en glucosa (Amimed N.º de Cat. 1-26F01-I), suero de ternera fetal al 10 % (Invitrogen N.º de Cat. 16140-071), Piruvato de sodio 1 mM (Amimed N.º de Cat. 5-60F00-H), 1x penicilina/estreptomicina (Amimed N.º de Cat. 4-01F00-H)) a 37 °C en una incubadora humidificada con el 5 % de CO₂. La supresión mediada por compuestos de la proliferación/viabilidad celular se evalúa cuantificando los niveles de ATP celular usando el reactivo CellTiter-Glo (CTG) (Promega, N.º de Cat. G7573). Brevemente, las células se siembran a 3.000 células/pocillo/80 µl de medio fresco en placas de 96 pocillos tratadas con cultivo de tejidos (Costar N.º de Cat. 3904), seguido de la adición de 20 µl de diluciones de compuesto que contienen medio a 5 veces su concentración final prevista. Los efectos de la respuesta a la dosis se evalúan mediante diluciones en serie de 3 veces del compuesto de ensayo, comenzando a 10 µM. Después de la incubación de las células durante 3 días a 37 °C y el 5 % de CO₂, el efecto de los inhibidores sobre la viabilidad celular se cuantifica después de la adición de 50 µl de CTG y la medición de luminiscencia (tiempo de integración: 500 ms) según el manual del proveedor, utilizando un lector de placas multimodo equipado correspondientemente (M200Pro, TECAN, Suiza). Para el análisis de datos, el valor de fondo del ensayo determinado en los pocillos que contienen medio, pero sin células, se resta de todos los puntos de datos. Para permitir la diferenciación de compuestos citotóxicos de compuestos citostáticos, el número de células viables se evalúa en relación con el observado en el momento de la adición del compuesto usando una placa celular separada (día 0). El efecto de una concentración de compuesto de prueba particular sobre la proliferación/viabilidad celular se expresa como porcentaje de la lectura de luminiscencia corregida en el fondo y el día 0 obtenida para células tratadas solo con vehículo (DMSO, f.c. al 0,1 %), que se establece como el 100 %, mientras que la lectura de luminiscencia para pocillos que contienen solo medio, pero sin células, se establece como -100 %. Las concentraciones de compuestos que llevan a la inhibición del crecimiento medio máximo (GI50) se determinan utilizando un ajuste de curva de cuatro parámetros estándar (XLfit 5.2., IDBS, Reino Unido).

Ejemplo	proliferación de HUH7 (nM)		proliferación de Hep3B (nM)	proliferación de JHH7 (nM)	proliferación de FU97 (nM)
	MBS	CTG	MBS	MBS	MBS
3	>3000	>3000	nd	nd	nd
27	>3000	n.d.	719	>3.000	nd
39	123	569	>3.000	>3.000	nd
49	n.d.	463	nd	nd	nd
50	270,3	436	453	484	234
63	106	n.d.	>3.000	>3.000	nd
68	1092	n.d.	>3.000	>3.000	nd
80	72	168	73	150	96
83	12	60,9	1	9	23
92	n.d.	38	nd	nd	nd
101	82	142	21	nd	nd
205	14,0	17,8	5	nd	nd

Para confirmar su eficacia, los compuestos se pueden probar en el siguiente ensayo *in vivo*.

5 **Ensayo *in vivo***

Se indujeron tumores subcutáneos en ratones desnudos inyectando un total de 5×10^6 células en 100 μ l de HBSS que contienen Matrigel al 50 % en el costado de ratones desnudos. El tratamiento con compuestos comienza aproximadamente 3 semanas después de la inyección celular con un tamaño tumoral promedio de alrededor de 150-200 mm³. Los animales se aleatorizan en grupos de n=6 para el control del vehículo y cada dosis analizada del compuesto. Los animales fueron tratados durante al menos 14 días para evaluar el efecto antitumoral y la tolerabilidad. La medición del tamaño del tumor se realizó con un calibre 2 veces por semana. El volumen tumoral (TVol) se calculó en mm³ utilizando la fórmula (Largo x Ancho) x $\pi/6$. La respuesta tumoral se cuantificó calculando el cambio en el volumen tumoral (punto final menos el valor inicial) como T/C, es decir (Δ TVolfármaco/ Δ TVolvehículo x 100). En el caso de regresión tumoral, la respuesta tumoral se cuantificó por el porcentaje de regresión del volumen tumoral inicial, es decir (Δ TVolfármaco/ Δ TVoldía0 x 100). El análisis estadístico se realizó comparando los grupos de tratamiento con el grupo de control del vehículo en el punto final utilizando Kruskal-Wallis seguido de la prueba *a posteriori* de Dunn. Al menos un compuesto de la invención mostró una regresión tumoral del 70 %.

20 **Ensayo para biomarcadores (FGFR4, FGF19 y KLB)**

Los niveles de proteína FGF19 se miden usando el FGF-19 DuoSet DY969 humano de R&D Systems siguiendo las indicaciones del fabricante.

25 Brevemente, el anticuerpo de captura se diluyó en PBS hasta una dilución de trabajo de 4 μ g/ml y se usó para recubrir una placa de 96 pocillos (Costar N.º 2592) con 100 μ l/pocillo a temperatura ambiente durante la noche. Las placas se lavaron 6 veces con 400 μ l/pocillo de PBS/Tween20 al 0,05 % y se bloquearon agregando 300 μ l/pocillo de diluyente de ensayo (BSA al 1 % en PBS) durante 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 6 veces con 400 μ l/pocillo de PBS/Tween20 al 0,05 %.

30 Las líneas celulares se lisaron usando tampón de lisis MPER (Pierce N.º 78501) suplementado con comprimidos inhibidores de proteasa completas (Roche N.º 11836145001) y comprimidos inhibidores de fosfatasa PhosStop (Roche N.º 04906837001) en hielo durante 30 minutos. Los lisados se aclararon por centrifugación a 12000 xg durante 15 minutos y se determinó la concentración de proteína usando los reactivos de ensayo de proteína DC (Bio Rad N.º 500-0116) y un patrón de BSA. Los lisados celulares se diluyeron en PBS/BSA al 1 % para agregar 100 μ g/pocillo y 10 μ g/pocillo en 100 μ l. Se preparó una solución patrón de 7 puntos que oscilaba entre 1000 pg/ml y 15,625 pg/ml. Se agregaron muestras y los patrones sobre la placa recubierta, se cubrieron con un sellador de placas y se incubaron durante 2 horas en un mezclador de placas seguido de 4 lavados con 400 μ l/pocillo de PBS/Tween20 al 0,05 %.

40 El anticuerpo de detección, diluido a una concentración de trabajo de 100 ng/ml en PBS/BSA al 1 %, se añadió en 100 μ l/pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas en un mezclador de placas seguido de 4 lavados con 400 μ l/pocillo de PBS/Tween20 al 0,05 %.

45 La solución de estreptavidina diluida en PBS/BSA al 1 % se añadió a la placa y se incubó a temperatura ambiente, se protegió de la luz durante 20 minutos seguido de 3 lavados con 400 μ l/pocillo de PBS/Tween20 al 0,05 %.

Se añadieron 100 μ l/pocillo de solución de sustrato y se incubaron a temperatura ambiente, se protegieron de la luz durante 20 minutos seguido de 50 μ l/pocillo de solución de parada.

La densidad óptica de la placa se determinó usando un lector de microplacas ajustado a 450 nm.

Los niveles de proteína FGFR4 se cuantifican realizando ELISA de captura de tipo sándwich en lisado celular. Las células se lisaron como anteriormente.

5 Las placas ELISA de 96 pocillos (NUNC N.º 437111) se recubrieron previamente con mAb anti-FGFR4 de ratón (R&D Systems N.º MAB685), 100 µl cada uno diluido a 1:100 en PBS sin Ca²⁺/Mg²⁺. Después de la incubación durante 1 hora a temperatura ambiente en un agitador orbital, se añadieron 150 µl de bloqueador A de MSD al 3 % (MesoScale Discovery N.º R93BA-4) en TBS complementado con Tween-20 al 0,05 % (TBST-T) durante 1 hora a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron con 3 cambios de 200 µl de TBST-T.

15 Se añadieron alícuotas iguales de los lisados de proteínas a dos placas ELISA de 96 pocillos recubiertas previamente. Se incubaron pocillos adicionales para evaluar el fondo del ensayo con 100 µl de mezcla de los tampones tampón de lisis/tampón de bloqueo A de MSD al 1 % (3:1). Después de una incubación durante la noche a 4 °C, los pocillos se lavaron con 3 cambios de 200 µl de TBS-T. Las placas ELISA recubiertas previamente con el anticuerpo de captura se incubaron después durante 1,5 horas con 100 µl de mAb anti-FGFR4 de conejo (Cell Signaling Technology N.º 8562) diluido a 1:1000 en tampón de bloqueo de MSD al 1 % a temperatura ambiente en un agitador orbital. Después de 3 lavados con 200 µl de TBS-T, los pocillos se incubaron durante 1,5 horas con 100 µl de fragmento F(ab')₂ de anti-IgG de conejo en cabra conjugado con fosfatasa alcalina (Invitrogen N.º F-21456) diluido a 1:20.000 en tampón de bloqueo de MSD al 1 % a temperatura ambiente en un agitador orbital. Después de lavar con 3 cambios de 200 µl de TBS-T y un lavado final con 200 µl de agua destilada, los pocillos se incubaron con 90 µl de Tropix CDP-Star listo para usar con Emerald II (Applied Biosystems N.º T2216) durante 40 minutos en la oscuridad. La luminiscencia se registró en un lector de placas InfiniteM 1000 (TECAN). Los valores obtenidos en los pocillos que contienen solo tampón de lisis/BSA se promediaron y se restaron de los pocillos que contenían muestras de lisado.

25 Los niveles de proteína KLB se cuantifican por análisis por transferencia de Western. Las células se lisaron como anteriormente. Se cargaron 50 µg de lisados celulares en geles NuPAGE Bis-Tris con gradiente del 4-12 % (Invitrogen N.º WG1402BX10) y se transfirieron a membranas de PVDF. Los filtros se bloquearon en leche al 5 % durante 1 hora a temperatura ambiente. El anticuerpo primario anti-Klotho-β humano (R&D Systems N.º AF5889) se usó a 2 µg/ml. La detección de la señal se realizó utilizando un anticuerpo secundario anti-HRP de cabra (Sigma N.º A5420). Se usó β-tubulina como control interno, y la detección se realizó con anticuerpo anti-β-tubulina (Sigma clone 2.1) seguido de un anticuerpo secundario anti-HRP de ratón (Amersham NA931). Se tomaron imágenes de las membranas usando el sistema de imagen Fusion FX7, y los niveles de KLB se expresaron como % de los niveles de β-tubulina. La detección se realizó con sustrato super-signal west dura (Thermo Signal, N.º 34076).

35

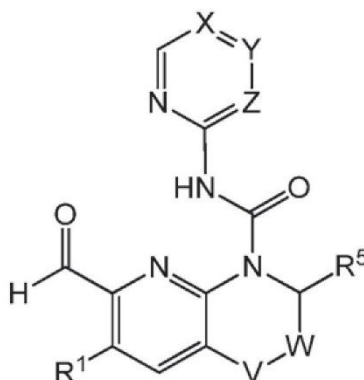
Línea celular	FGF19 (pg/ml)	FGFR4 (unidades de luminiscencia)	KLB (% de β-tubulina)
HUH7	1080	1305930	3,36
Hep3B	399	700932	4,13
JHH7	4410	537741	1,12
Fu97	841	1164087	6,39
JHH6	BLQ	853	BLQ
BLQ indica por debajo del límite de detección utilizando el ensayo correspondiente.			

Control negativo

40 Los compuestos de la invención se pueden medir en un ensayo de proliferación de células JHH6 (descrito anteriormente). Un compuesto de la invención medido en este ensayo mostró una CI₅₀ > 10000 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

5

en la que

- 10 V se selecciona entre CH₂, O y CH(OH);
 W se selecciona entre CH₂, CH₂CH₂ y un enlace;
 X es C(R^X) o N;
 Y es C(R^Y) o N;
 Z es CH o N;
 en los que cuando X es N, Y y Z no son N;
 en los que cuando Y es N, X y Z no son N;
 en los que cuando Z es N, X e Y no son N;
 R^X se selecciona entre hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁-C₃, ciano, alquilo C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆;
 R^Y se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₃, NR^{Y1}R^{Y2}, ciano, alcoxi
 20 C₁-C₃alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-haloalcoxi C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)aminoalcoxi C₁-C₆, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3}, CR^{Y6}R^{Y7}, S-
 alquilo C₁-C₃ y haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; o
 R^X y R^Y, junto con el anillo al que están unidos, forman un sistema de anillo aromático bicíclico que comprende
 adicionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sistema que está opcionalmente sustituido
 con alquilo C₁-C₃;
 R^{Y1} es hidrógeno y
 25 R^{Y2} es alquilo C₁-C₆; hidroxialquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;
 alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₆; (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}; di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₆
 sustituido con hidroxilo; biciclo[2.2.1]heptanilo sustituido con hidroxialquilo C₁-C₃; fenilo sustituido con S(O)₂-
 CH(CH₃)₂; bicicloalquilo C₅-C₈; y ácido alquilsulfónico C₂-C₃;
 o
 30 R^{Y1} y R^{Y2}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático, saturado o
 insaturado, de 6 miembros que puede contener un átomo de O, anillo que puede estar sustituido una vez o dos
 veces con R^{Y5}; R^{Y3} se selecciona entre quinuclidinilo, un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que
 comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6
 35 miembros, anillo heterocíclico saturado o aromático que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃ y/u oxo;
 R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado
 entre N, O y S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;
 cada R^{Y5} se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, hidroxilo y di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃,
 o
 40 dos R^{Y5} unidos al mismo átomo de carbono forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo
 heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, anillo
 que está sustituido una vez o más de una vez con alquilo C₁-C₃; R^{Y6} y R^{Y7}, junto con el átomo de carbono al que
 están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático, saturado o insaturado, de 6 miembros que comprende
 un heteroátomo seleccionado entre N, O y S;
 45 R¹ se selecciona entre hidrógeno; halógeno; alquilo C₁-C₃; haloalquilo C₁-C₃; hidroxialquilo C₁-C₃; cicloalquilo C₃-
 C₆; CH₂NR²R³; CH(CH₃)NR²R³; alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₃; CH₂CO₂H; C(O)H; alcoxi C₁-C₃; y un anillo heterocíclico
 saturado o heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado
 independientemente entre alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, oxetanilo y oxo;
 R² se selecciona entre alquilo C₁-C₃ y di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃;
 50 R³ se selecciona entre alquilo C₁-C₃, C(O)alquilo C₁-C₃, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂ y

S(O)₂CH₃;

o

R² y R³, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, N-óxido, O y S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R⁴;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃)amino, C(O)CH₃ e hidroxilo; o

dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S;

o

dos R⁴ unidos al mismo átomo del anillo, forman un grupo oxo;

R⁵ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas **caracterizado por** la expresión positiva de FGFR4 y FGF19 o por la expresión positiva de FGFR4 y KLB.

2. Un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las neoplasias malignas sólidas se **caracterizan por** la expresión positiva de FGFR4, FGF19 y KLB.

3. Un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el tratamiento de un paciente con neoplasias malignas sólidas, **caracterizado por que** el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administrará al paciente basándose en que dicho paciente tiene expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

4. Un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en un método de tratamiento de un paciente con neoplasias malignas sólidas, el método **caracterizado porque**

a. se analiza una muestra biológica del paciente para determinar la expresión positiva de FGFR4 y KLB, o la expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19; y

b. al paciente se le administra un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo basándose en que la muestra biológica del paciente tiene expresión positiva de FGFR4 y KLB, o expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

5. Un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en un método de tratamiento de un paciente que tiene neoplasias malignas sólidas que comprende

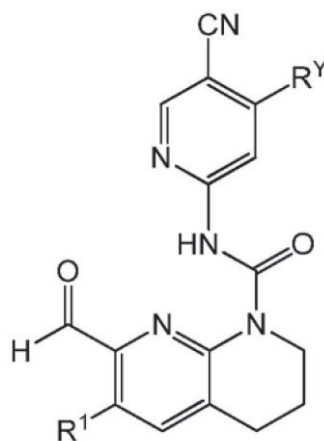
a. analizar una muestra biológica del paciente para determinar la expresión de FGFR4 y KLB, o la expresión de FGFR4 y FGF19, o la expresión de FGFR4, KLB y FGF19;

b. a continuación, seleccionar al paciente para el tratamiento con un compuesto de la presente invención basándose en que la muestra biológica del paciente tiene expresión positiva de FGFR4 y KLB, o expresión positiva de FGFR4 y FGF19, o expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19;

c. a continuación, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

6. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las neoplasias malignas sólidas son de un cáncer seleccionado de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata, rhabdomyosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de colon.

7. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(Ia-1)

en la que

- 5 R^Y se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₃, NR^{Y1}R^{Y2}, ciano, alcoxi C₁-C₃alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-haloalcoxi C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)aminoalcoxi C₁-C₆, O-(CH₂)₀₋₁-R^{Y3}, CR^{Y6}R^{Y7}, S-alquilo C₁-C₃ y haloalcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;
R^{Y1} es hidrógeno y
R^{Y2} se selecciona entre alquilo C₁-C₆; hidroxialquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;
10 alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₆; (CH₂)₀₋₁-R^{Y4}; di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₆ sustituido con hidroxilo; bicicloalquilo C₅-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxialquilo C₁-C₃; fenilo sustituido con S(O)₂-CH(CH₃)₂; y ácido alquilsulfónico C₂-C₃;
o
R^{Y1} y R^{Y2}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático, saturado o
15 insaturado, de 6 miembros que puede contener un átomo de O, anillo que puede estar sustituido una vez o dos veces con R^{Y5}; R^{Y3} se selecciona entre quinuclidinilo, un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, anillo heterocíclico saturado o aromático que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃ y/u oxo;
R^{Y4} es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado
20 entre N, O y S, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;
cada R^{Y5} se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, hidroxilo, di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃,
o
dos R^{Y5} unidos al mismo átomo de carbono forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo
heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, anillo
25 que está sustituido con alquilo C₁-C₃;
R^{Y6} y R^{Y7}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático, saturado o insaturado, de 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O y S;
R¹ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, CH₂NR²R³, CH(CH₃)NR²R³, alcoxi C₁-C₃alquilo C₁-C₃, CH₂CO₂H y C(O)H;
30 R² se selecciona entre alquilo C₁-C₃ y di(alquil C₁-C₃)aminoalquilo C₁-C₃;
R³ se selecciona entre alquilo C₁-C₃, C(O)alquilo C₁-C₃, C(O)-CH₂-OH, C(O)-CH₂-O-CH₃, C(O)-CH₂-N(CH₃)₂ y S(O)₂CH₃;
o
R² y R³, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros que comprende
35 opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, N-óxido, O y S, anillo que puede estar sustituido una vez o más de una vez con R⁴;
cada R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, di(alquilo C₁-C₃)amino, C(O)CH₃ e hidroxilo; o
dos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo
heterocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N,
40 O y S;
o
dos R⁴ unidos al mismo átomo del anillo, forman un grupo oxo.

8. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto
45 de fórmula (I) o el compuesto de fórmula (Ia-1) se selecciona entre

N-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;

- 5 *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
 (R)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 carboxamida;
 (S)-*N*-(5-ciano-4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 carboxamida;
N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-6-(difluorometil)-7-formil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-cianopiridin-2-il)-7-formil-6-((*N*-metilacetamido)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-(2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida;
 10 *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-di-hidro-1,8-
 naftiridin-1(2H)-carboxamida;
N-(5-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-
 carboxamida;
N-(5-ciano-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-
 1(2H)-carboxamida;
 15 (R)-*N*-(5-ciano-4-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-
 1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida.

9. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto de
 20 fórmula (I) es *N*-(5-ciano-4-(2-metoxietil)amino)piridin-2-il)-7-formil-6-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3,4-dihidro-
 1,8-naftiridin-1(2H)-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es
 una sal malato, tartrato o citrato.

25 11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es
 una sal citrato.

30 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera
 de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos
 farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas **caracterizadas por** la
 expresión positiva de FGFR4 y KLB, o por la expresión positiva de FGFR4 y FGF19.

35 13. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde las neoplasias malignas
 sólidas son **caracterizadas por** la expresión positiva de FGFR4, KLB y FGF19.

14. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde las neoplasias malignas
 sólidas son de un cáncer seleccionado de cáncer de hígado, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de próstata,
 rabdomiosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de colon.

40 15. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la neoplasia maligna
 sólida es cáncer de hígado.